

Giovanni Bellotti  
Lelio A. Silva  
Antônio Esteves Filho  
Cezar Grupi  
Miguel Rati  
Norberto Galiano  
Alvaro V. de Moraes  
Antonio F. Ramires  
Fulvio Pileggi

## Efeitos eletrocardiográficos e hemodinâmicos do cloridrato de amiodarona por via venosa

*Quatorze pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica crônica, com arritmias ventriculares persistentes e insuficiência miocárdica, foram submetidos à avaliação eletrocardiográfica contínua por período de 24 horas (em 12 pacientes) e a estudo hemodinâmico, antes (condição de controle) e após (condição 20, 40 e 60 minutos) a administração de 5 mg/kg de peso seguida por infusão venosa contínua de 900 a 1050 mg de cloridrato de amiodarona (AM) por período de 24 horas. Houve redução percentual média de 73,5% no número de extra-sístoles ventriculares sem modificações apreciáveis nos episódios de taquicardia ventricular. Entre as condições 20 e 60 minutos, ocorreu diminuição significativa da frequência cardíaca (FC) e do índice cardíaco e aumento nas pressões média do átrio direito (AD), na diastólica final do ventrículo esquerdo e nas resistências arterial pulmonar e vascular sistêmica. Com exceção dos valores da FC e da AD, as demais variáveis hemodinâmicas retornaram aos valores de controle 24 horas após a infusão venosa contínua de AM. Em vista da depressão da função cardíaca que persistiu até 60 minutos, concluiu-se que o AM deve ser cuidadosamente administrado principalmente em pacientes com insuficiência miocárdica.*

Recentemente, o O'Byrne e col.<sup>1</sup> demonstraram que a administração por via venosa de cloridrato de amiodarona (AM) foi extremamente eficaz na supressão de diversas arritmias observadas durante a cirurgia cardíaca. A seguir, Brochier e col.<sup>2</sup> notaram eficácia na abolição não só da dor precordial como também das arritmias ventriculares que surgem em pacientes com angina de Prinzmetal.

No homem, os efeitos hemodinâmicos de infusão venosa de AM foram estudados por Ourback e col.<sup>3</sup>, Sicart e col.<sup>4</sup> e Côté e col.<sup>5</sup>. Embora com algumas divergências, admitiu-se que o AM produzia, pelo menos nos primeiros 15 minutos, efeitos hemodinâmicos benéficos caracterizados, principalmente pela diminuição da resistência vascular sistêmica e pelo aumento do índice cardíaco. Pensou-se então que a administração do AM poderia ser extremamente benéfica em pacientes com cardiomiopatias caracterizadas pela presença de arritmias ventriculares e disfunção miocárdica.

O escopo do presente trabalho foi estudar, por período de 24 horas, os efeitos eletrocardiográficos e hemodinâmicos

da infusão venosa de AM em pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica crônica.

### Material e métodos

Foram estudados 14 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial (reação de Guerreiro Machado e imunofluorescência) de cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), sendo 10 do sexo masculino, com média de idade de 40,5 anos (28 a 57 anos). No momento da internação, 9 pacientes apresentaram-se no grupo clínico II, com manifestação de hipertensão veno-capilar pulmonar (HVCP) e 5, no grupo crônico IV, com manifestação de HVCP e índice cardíaco diminuído. Todos os pacientes estavam em uso de medicação digitálica e diurética, drogas antiarrítmicas do tipo quinidina, procainamida ou disopirâmida que foram suspensas logo após a internação hospitalar.

Quarenta e oito a 72 horas após a retirada das drogas antiarrítmicas 12 dos 14 pacientes foram submetidos a es-

tudo eletrocardiográfico contínuo por 24 horas utilizando-se gravador "Avionics" 445 de 2 canais (para derivações precordiais VI e V5 modificadas). Os registros obtidos foram processados por sistema "Avionics" 660 - B "Electrocardio-scanner" com módulo de análise de arritmia número 662 B2 e microcomputador 681.

Após consentimento e em ausência de medicação sedativa, todos os pacientes foram submetidos a estudo hemodinâmico à beira do leito, utilizando-se cateteres (tipo Swan-Ganz 7F e "pig-tail" 8F da Cordis) introduzidos, respectivamente, numa das artérias pulmonares e na cavidade do ventrículo esquerdo. Os registros de pressão obtidos com transdutores colocados ao nível da linha axilar média foram realizados em polígrafo de 8 canais do Hewlett Packard (HP) modelo 4568 conexionado em linha com computador do HP (modelo 21511 A). As medidas do débito cardíaco foram realizadas em triplicata pelo método da termodiluição utilizando-se o mesmo cateter de Swan-Ganz e aparelho da "Edwards laboratories" (modelo 9510 A), conexionado ao computador HP 21511 A.

A seguir, através de programa específico, o computador forneceu os valores das seguintes variáveis hemodinâmicas: a) frequência cardíaca (FC), em bpm; b) pressão média no átrio direito (AD) c) pressões fásicas sistólica (SAP), diastólica (DAP) e média (AP) na artéria pulmonar; d) pressão sistólica (SVE) e diastólica final (PDF) no ventrículo esquerdo; e) pressões fásicas sistólicas (SAO), diastólicas (DAO) e média (Ao) na aorta em mmHg; f) índice cardíaco (IC), em l/min/m<sup>2</sup>; g) índice sistólico (IS), em ml/m<sup>2</sup>; h) trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (TVE), em gm m/m<sup>2</sup>; i) resistência vascular sistêmica (RVS), em dyn s.cm<sup>-5</sup> e j) resistência arterial pulmonar (RAP), em dyn s.cm<sup>-5</sup>.

Em todos os pacientes, após o registro eletrocardiográfico e do estudo hemodinâmico na condição de controle foi administrado por via venosa o AM, dissolvido em água destilada na dose de 5 mg/kg de peso por período de 5 minutos. As variáveis hemodinâmicas foram novamente obtidas 20 (condição 20 min), 40 (condição 40 min) e 60 (condição 60 min) minutos após a infusão da droga. A seguir, foi administrada infusão venosa contínua de AM na dose de 900 a 1050 mg por período de 24 horas obtendo-se, então, novo registro hemodinâmico (condição 24 h). Finalmente, entre as condições 60 min e 24 h, 12 dos 14 pacientes foram submetidos a avaliação eletrocardiográfica utilizando-se o mesmo sistema, de monitorização contínua da condição de controle.

O confronto dos valores das variáveis obtidos antes e depois do AM foi realizado pelo teste da diferença média entre dados emparelhados, utilizando-se a distribuição t de Student.

## Resultados

A) Dados eletrocardiográficos - Na condição de controle, 11 pacientes apresentavam ritmo sinusal e um, fibrilação

atrial. Após o AM, notou-se ritmo sinusal em todos os pacientes. Houve muito estatisticamente significativa ( $P < 0,01$ ) entre os valores médios da frequência cardíaca antes ( $81 \pm 18,7$  bpm) e após ( $70 \pm 9,4$  bpm) o uso do AM, sem modificações apreciáveis nos valores médios do intervalo PR ( $173 \pm 20$  e  $175 \pm 19$ ms) e da duração do complexo QRS ( $140 \pm 42$  e  $143 \pm 41$  ms). Na condição de controle o número de extra-sístoles ventriculares (EV) foi de  $10.644 \pm 13.780$  (de 1006 a 45.187). Após o AM, notou-se diminuição das EV para  $2850 \pm 3037$  (de 144 a 8094). A redução percentual média foi de 73,5%. A análise individual mostrou diminuição das EV em 10 pacientes e aumento em dois. Seis pacientes apresentavam episódios repetidos de taquicardia ventricular (TV) (3 ou mais batimentos ectópicos sucessivos). Após o AM, notou-se persistência da TV em quatro deles. Durante a administração da droga, observou-se bradicardia sinusal ( $FC < 50$  bpm) e ritmo funcional de escape em 2 pacientes.

B) Dados hemodinâmicos - O quadro I mostra o valor médio, os desvios-padrão de cada variável estudada antes e após a diminuição do AM e o resultado da comparação das variáveis em cada momento com as medidas obtidas na condição de controle.

O AM (2 butil-(3,5 - diido- 4  $\beta$  - etilaminetoxibenzoil) - benzofofan) inicialmente utilizado em clínica como agente antianginoso <sup>6</sup>, demonstrou possuir importante ação antiarrítmica, não só em cardiopatias crônicas <sup>7</sup>, como também em situações agudas como na angina de Prinzmetal <sup>2</sup> e em outras arritmias ventriculares complexas ocasionalmente resistentes a medidas terapêuticas convencionais <sup>8</sup>. Além disso, o AM reúne os requisitos de uma droga antiarrítmica ideal já que é disponível na forma oral e parenteral, sendo relativamente bem tolerada quando administrada por longos períodos. <sup>7</sup>.

Estudos preliminares no homem parece não terem demonstrado ação depressora na função cardíaca <sup>4-5</sup>. Contudo, uma análise cuidadosa da literatura disponível sobre o AM mostra que: a) permanecem ainda desconhecidos muitos de seus mecanismos íntimos de ação; b) seus efeitos hemodinâmicos, após infusão venosa, só foram estudados por períodos relativamente curtos (até 30 minutos) <sup>3-5</sup> e c) não há relatos sobre a efetividade da infusão do AM em pacientes portadores de CCC em insuficiência cardíaca e com arritmias ventriculares persistentes.

Efeitos eletrocardiográficos - Embora aparentemente significativa, a redução do percentual médio das extra sístoles, ventriculares deve ser interpretada com cautela, já que não está ainda determinada a variação espontânea diária no número de extra-sístoles na CCC. Por outro lado, esses achados contrastam com os observados em grupos de pacientes portadores de CCC, nos quais a administração oral de AM, por período de até 3 semanas, foi capaz de produzir redução porcentual média de 93,3% no número de extra-sístoles ventriculares e de abolir os episódios de taquicardia ventricular<sup>8</sup>. É possível admitir-se, pelo menos na CCC, que o AM na dose inicial de 5 mg/kg de peso

**Quadro I – Média e desvio-padrão da média de cada variável conforme o tempo decorrido após a administração cloridrato de amiodarona em 14 pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica crônica.**

Variáveis (n=14)	controle	Condição 20 min)	Condição 40 min)	Condição (60 min)	Condição (24 min.)
FC (bpm)	82,29 ±3,40	71,86 ± 3,56 P<0,01	69,85± 3.35	67,71± 2,77	71,36± 4,08
Pressões (mmHg)	6,67± 1,57	10,13± 2,29	10,48± 2,30	9,93 ±2,08	10,36± 4,08
AD					
SAP	29,07 ±3,03	34,29± 2,75 P<0,05	34,36± 3,33 P<0,01	33,50± 3,36 NS	31,76± 2,92 NS
DAP	14,21± 2,01	17,85± 1,56 P<0,005	18,00± 2,10 P<0,001	17,79± 1,79 P<0,005	16,57± 2,38 NS
AP	20,14 ±2,25	23,79± 1,86 P<0,01	23,29± 2,33 P<0,01	23,21± 2,20 P<0,02	21,86± 1,99 NS
SVE	122,29± 3,81	117,93± 6,15 NS	121,86± 5,10 NS	119,86 ±4,76 NS	111,36 ±2,93 P<0,05
DFVE	18,79± 2,12	22,07± 1,88 P<0,02	22,00± 2,35 P<0,002	22,00± 2,36 P<0,05	19,57± 2,85 NS
SAo	119,71 ±3,67	114,57 ±5,86 NS	118,14 ±4,92 NS	116,14 ±4,57 NS	109,93± 3,02 NS
DAo	76,36± 3,48	72,57± 3,11 NS	76,14 ±2,78 NS	75,64± 2,97 NS	70,07± 2,97 NS
Ao	93,86 ±3,45	90,14± 3,92 NS	93,43± 3,48 NS	91,93± 3,52 NS	86,57± 2,79 NS
IC	2,42 ±0,23	2,08 ±0,30 P<0,02	2,07 ±0,27 P<0,01	1,94 ±0,23 P<0,001	2,30± 0,23 NS
IS	30,86± 2,96	29,00± 3,59 NS	28,21± 3,12 NS	28,71± 2,49 NS	32,14 ±2,64 NS
RVS	2107,07 ±283,59	2428,29 ±362,51 P<0,05	2472,5 ±289,7 NS	2779,3 ±417,7 P<0,05	1842,7± 194,6 P<0,02
RAP	144,36 ±22,86	276,43 ±52,18 P<0,002	220,93± 40,46 P<0,02	242,5± 47,8 P<0,005	185,86± 31,64 NS
TVE	38,86 ±5,17	36,07± 5,79 NS	36,07± 5,14 NS	35,71± 4,96 NS	41,20 ±5,32 NS

N = número de pacientes; FC = frequência cardíaca; AD = média do átrio direito; SAP, DAP e AP = sistólica, diastólica e média na artéria pulmonar; SVE e DFVE = sistólica e diastólica final no ventrículo esquerdo; Sao, Dao e Ao = sistólica, diastólica e média na aorta; IC = índice cardíaco (1/min/m<sup>2</sup>); IS = índice sistólico (ml/m<sup>2</sup>); RVS = resistência vascular sistêmica (dyn.s.cm<sup>5</sup>); RAP = resistência arterial pulmonar (dyn.s.cm<sup>5</sup>); TVE = trabalho do ventrículo esquerdo (g.m/m<sup>2</sup>). Assunto:

seguida de infusão venosa contínua de 900 a 1050 mg por período de 24 horas seja insuficiente, em tempo e/ou em quantidade, para produzir efeitos eletrofisiológicos mais intensos.

Efeitos hemodinâmicos - Sicart e col.<sup>4</sup> e Côté e col.<sup>5</sup>, utilizando a mesma dose de AM em indivíduos normais e em portadores de insuficiência coronária observaram, nos primeiros 15 minutos, aumentos na FC e no IC e diminuição a RVS. Sicart e col.<sup>4</sup> admitiram que, pelo menos em parte, alguns daqueles resultados poderiam ser devidos à ação do solvente utilizado (Tween 80). Ao contrário, Uerback e col.<sup>3</sup> notaram, nos primeiros 15 minutos, comportamento hemodinâmico diverso caracterizado por diminuição do FC e do IC, com aumentos na RVS, na DAP e na RAP, principalmente no grupo de pacientes portadores de insuficiência coronária.

Nossos resultados indicam que o AM, quando utilizado na dose de 5 mg/kg de peso em pacientes com CCC, é capaz de produzir importante depressão de função cardíaca por período de até 60 minutos. A diminuição da FC parece ser responsável pela redução do IC (já que não se notaram alterações significativas no IS) e pelo aumento consequente da RVS.

Por outro lado, os aumentos observados na PDF do ventrículo esquerdo (VE) e do direito (estimada pela AD) poderiam ser conseqüentes ao efeito inotrópico negativo, às modificações nas propriedades diastólicas do músculo cardíaco e ao aumento do retorno venoso e da resistência à ejeção. Excluídas as modificações observadas na resistência à ejeção, nossos resultados não permitem analisar quais das referidas variáveis se modificam após a infusão de AM. Em cães, Charlier e col.<sup>9</sup> notaram redução significativa da contratilidade com aumento na PDF do VE e Da Luz\*, em observações ainda não publicadas, notou desvio da curva diastólica pressão-volume para cima e para direita com aumento da rigidez diastólica do VE. Em portadores de CCC estudos ecocardiográficos e hemodinâmicos simultâneos demonstraram que o AM é capaz de aumentar o volume ventricular, a rigidez diastólica o esforço diastólico final e a relação diastólica esforço - deformação com aumento consequente do módulo de elasticidade do VE<sup>10</sup>.

Assim, é possível admitir que os aumentos das pressões diastólicas sejam devidos não só a efeito inotrópico negativo como também a modificações nas propriedades diastólicas de ambos os ventrículos.

Contudo, outros estudos são necessário, inclusive para analisar a possível participação do retorno venoso. Chamou nos a atenção a persistência do aumento da AD 24 horas após a infusão contínua de AM condição na qual as demais variáveis hemodinâmicas retornaram a valores de controle.

Implicações clínicas - O AM deve ser cuidadosamente administrado, principalmente em pacientes com disfunção ventricular. De fato, em nossa experiência, 4 dos 14 pacientes estudados apresentaram bradicardia e hipotensão importantes, necessitando uso de sulfato de atropina e de suporte cárdio-circulatório para retornar às condições hemodinâmicas de controle.

### Summary

Fourteen patients with chronic Chagas' cardiomyopathy with persistent ventricular arrhythmias and myocardial failure were submitted to treatment with intravenous infusion of amiodarone during a period of 24 hours. The initial doses was 5 mg per kg of body weight and the overall subsequent intravenous infusion ranged between 900 and 1050 mg. The continuous analysis of the electrocardiogram showed decrease in 73,5% of the premature ventricular beats without changes in the episodes of ventricular tachycardia. The hemodynamic study showed, 20 and 60 minutes after the initial infusion of the drug, significant decrease of the heart rate, cardiac index and increase of the end-diastolic pressure of the left ventricle increase of the right atrial pressure and increase of pulmonary vascular resistance.

In conclusion, despite the decrease in the number of premature ventricular beats, the intravenous infusion of amiodarone was not able to decrease the episodes of ventricular tachycardia, in patients with Chagas' cardiomyopathy. On the other hand, there was a marked depression of the cardiac function that persisted during a period of 60 minutes. The amiodarone when used as an antiarrhythmic

drug must be carefully administered, mainly in patients with myocardial insufficiency.

### Referências

1. O'Byrne, P.; Ledovarin, B.; Loisançe, D.; Rosonval, O. - Chlorydrate d'amiodarone et anesthésie en chirurgie cardiaque. Utilization de la forme injectable dans la correction de troubles du rythme pre-opératoires. *Ann. Anesthesiol Fr.* 17: 567, 1976.
2. Brochier, M.; Fauchier, J. P.; Charbonnier, B.; Latour, F.; Parrotin, D. - Effets bénéfiques de l'amiodarone injectable sur l'état de mal syncopal de l'angor de Prinzmetal. *Nouv. Presse Med* 6: 1480, 1977.
3. Ourback, P.; Rocher, R.; Aziza, J. P.; Manin, J. P.; Vagner, D.; Leclerc, M.; Maurice, P. - Effets hemodynamiques de l'injection intra-veineuse de chlorydrate d'amiodarone chez le sujet normal et le coronarien. *Arch. Mal. Coeur*, 3: 293, 1976.
4. Sicart, M.; Besse, P.; Choussat, A.; Bricaud, H. - Action hemodynamique de l'amiodarone intra-veineuse chez l'homme. *Arch. Mal. Coeur* 3: 219, 1977.
5. Côté, P.; Bourassa, M. G.; Delaye, J.; Janin, A.; Froman, R.; David, P. - Effects of amiodarone on cardiac and coronary hemodynamics and on myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 59: 1165 1979.
6. Vastesaegeer, M.; Gillott, P.; Rasson, G. - Etude clinique d'une nouvelle medication anti-angoreuse. *Acta Cardiol.* 22: 482, 1976.
7. Rosebaum, M. B.; Chiale, P. A.; Halpern, M. S.; Nau, G. J.; Przybylski, J.; Leve, R. J.; Lazzari, J. O.; Elizari, M. V. - Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am. J. Cardiol.* 38: 934, 1976.
8. Grupi, C., Silva, L.; Bellotti, G.; Ramires, J. A.; Solimene, M. C.; Lage, S. G.; Pereira Barreto, A. C.; Pileggi, F.; Décourt, L. V. - Efeitos do cloridrato de amiodarona na disritmia cardiaca da cardiomiopatia chagásica crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: (Supl. I) 179, 1980.
9. Charlier, R.; Delaunois, G.; Bauthier, J. - Incidence de l'amiodarone et de quelques agents betabloquants sur la contractilité du ventricule gauche chez le chien. *J. Pharmacol.* 4: 57 1973.
10. Galiano, N.; Moraes, A. V.; Silva, L.; Bellotti, G.; Rato, M.; Esteves, A.; Ramires, J. A. F.; Pileggi, F.; Décourt, L. V. Efeitos do cloridrato de amiodarona nas propriedades diastólicas do ventrículo esquerdo na cardiomiopatia chagásica crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: (Supl. 1) 48, 1980.