

Maria Cecília Solimene
Giovanni Bellotti
José Antonio F. Ramires
Sílvia Lage
Lélio A. Silva
Carlos A. Barchi
Fúlvio Pileggi

Valor da lidocaína na profilaxia das disritmias ventriculares na fase aguda do infarto do miocárdio

Foram analisados 43 pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio (IAM), atendidos, em média, 7 horas após o início da dor precordial. Foram selecionados, ao acaso, em 2 grupos: A (controle), constituído por 22 pacientes que não receberam lidocaína profilática e B, por 21 que a receberam. Na admissão hospitalar, todos foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica pelo sistema Holter, durante 24 horas. Aos pacientes do grupo B, foi administrada lidocaína no momento da instalação do sistema Holter, no seguinte esquema: 200 mg por via venosa, em duas doses de 100 mg, com intervalo de 15 min, e infusão contínua em solução de glicose a 5%, 2 a 4 mg/min, durante 24 horas, iniciada com a primeira dose de 100 mg. Foram analisadas a incidência e frequência de extra-sístoles ventriculares (EV), taquicardia ventricular (TV) e fibrilação ventricular (FV), nos 2 grupos. Não se observou diferença significativa entre ambos em relação às EV (isoladas, multifocais, acopladas e tipo R sobre T) e à TV. Os 2 únicos casos de FV primária (FVP), entretanto, pertenciam ao grupo A. Não houve complicações decorrentes do uso da droga. Sugere-se que a lidocaína, em dose adequada, possa prevenir a FVP do IAM, embora não suprima as demais disritmias ventriculares.

Em 1950, a lidocaína foi utilizada pela primeira vez como agente antiarrítmico no tratamento de um caso de fibrilação ventricular que ocorrera durante o cateterismo cardíaco^{1,2}. A partir de 1967, Lown e col.³ recomendaram seu uso como terapêutica de eleição das disritmias ventriculares, na fase aguda do infarto do miocárdio (IAM). Na época, as experiências obtidas nas unidades coronarianas sugeriam que a presença de disritmias ventriculares premonitórias em alguns pacientes com IAM era um alto risco de evolução para a fibrilação ventricular (FV) e para a morte. Na atualidade, discute-se o real valor da lidocaína como agente profilático para esses fins. De fato, existem, por um lado, controvérsias sobre a existência de manifestações elétricas premonitórias de FV^{5,6} e de suas recorrências⁷ e, por outro lado, alguns autores mostraram aumento da frequência das disritmias ventriculares decorrente do uso da lidocaína, limitando, assim, suas indicações⁸⁻¹¹. Desse modo, o presente trabalho foi realizado no sentido de adicionar conhecimentos a respeito do uso profilático da lidocaína, na fase aguda do IAM.

Material e métodos

Foram estudados 43 pacientes portadores de IAM, 37 do sexo masculino, com idades entre 33 e 79 anos (média 56 anos).

Os pacientes apresentaram, em média, 7 horas de intervalo entre o início da dor precordial e o atendimento hospitalar (0 a 12 horas).

O diagnóstico de IAM foi realizado pelos critérios clínicos, eletrocardiográficos e enzimáticos habituais; em 21 casos, de parede anterior: (IMA) e, em 22, de parede inferior (IMI).

No momento da admissão hospitalar, os pacientes foram selecionados, ao acaso, em 2 grupos: A (controle), constituído pelos que não receberam lidocaína profilática e B, pelos que a receberam. Os grupos A e B eram comparáveis quanto ao sexo, idade, localização eletrocardiográfica do infarto e intervalo de tempo decorrido entre o início do infarto e a admissão hospitalar (tab. I). Nenhum paciente apresentava sinais de insuficiência cardíaca no momento de internação hospitalar e nenhum fazia uso de antiarrítmicos.

Tabela I - Dados gerais de 43 pacientes com IAM, divididos em grupo A (controle) que não recebeu lidocaína profilática e B, que a recebeu.

	Grupo A	Grupo B
n	22	21
idade média	57 ± 10 anos	55 ± 11 anos
M	18	19
sexo		
F	4	2
IMA	9	12
IMI	13	9
Δt	6,7 ± 3,1 horas	7,2 ± 3,4 horas

IMA = Infarto de parede anterior; IMI = Infarto de parede inferior;

Δt = Intervalo médio de atendimento.

Todos os pacientes foram submetidos, no momento da admissão, à monitorização eletrocardiográfica pelo sistema Holter^{12,13}, por 24 horas. Foram utilizados: gravadores da Del Mar Avionics (modelo 445 A), com registro de duas derivações em fita magnética da Del Mar Avionics, (modelo 15628, tipo B); analisador da Del Mar Avionics (modelo 660 B), com 2 canais de leitura, programado para a quantificação dos batimentos totais e a identificação e quantificação dos batimentos ventriculares, de acordo com a prematuridade, amplitude e largura do complexo QRS; impressora da Del Mar Avionics (modelo 681), acoplada ao analisador. Foram analisadas: a extra-sístole ventricular (EV), a taquicardia ventricular (TV) e a fibrilação ventricular (FV). Considerando-se as EV precoces (R sobre T)^{14,15}, multifocais, acopladas (emparelhadas, bi e trigeminadas) e o número total de EV em 24 horas. A TV foi definida como a sucessão de 3 ou mais batimentos ventriculares com frequência igual ou superior a 60 por min. A FV foi considerada primária (FVP), quando não decorrente de comprometimento da função cardiovascular e secundária FVS), em caso contrário¹⁶.

Nos pacientes do grupo B, a lidocaína foi administrada no momento da admissão hospitalar, conforme o seguinte esquema: 200 mg, via venosa, aplicados lentamente em duas doses de 100 mg, com intervalo de 15 min e infusão contínua em solução de glicose 5%, 2 a 4 mg/min, durante 24 h, iniciada com a primeira dose de 100 mg.

A incidência dos vários tipos de disritmia ventricular foi analisada e comparada nos grupos A e B, assim como o número total de EV em ambos os grupos. As proporções foram comparadas mediante o teste exato de Fisher e, para a comparação dos grupos A e B quanto ao número de EV, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney¹⁷. O cotejo dos valores médios dos grupos A e B foi feito mediante a utilização da distribuição t de Student. Todas as decisões foram tomadas ao nível de significância de 0,05.

Resultados

Os dados utilizados para os cálculos estão nas tabelas II e III.

Nos pacientes com IMA, ocorreram pelo menos 2 EV em todos os pacientes do grupo A (9) e em 10 dos 12 do grupo B. A diferença entre as proporções não foi estatisti-

camente significante.

Tabela II - Disritmias ventriculares nas primeiras 24 horas nos infartos anteriores.

Caso	Número de extra-sístoles ventriculares	Taquicardia ventricular	Fibrilação ventricular secundária	Grupo
1	655	-	-	B
2	200	+	-	A
6	0	-	-	B
7	43	-	-	B
8	53	-	-	A
12	0	-	-	B
15	794	+	-	B
19	138	+	-	A
21	436	+	-	A
22	1272	+	-	B
25	94	+	+	B
26	2	-	-	A
27	361	+	-	A
30	512	+	-	A
31	134	-	-	B
34	170	+	-	B
37	135	-	-	B
38	112	+	-	B
39	162	-	-	A
42	32	-	-	A
43	333	-	-	B

Nos pacientes com IMI, houve EV em todos os pacientes tanto do grupo A (13), como do grupo B (9).

O total de EV em 24h não diferiu significativamente quando se compararam os grupos A e B pelo teste U de Mann-Whitney tanto nos IMA (z = 0,142), como nos IMI (z = 1,26) (valor crítico de z = 1,64).

Distribuindo-se os pacientes de acordo com o número de EV em 24 horas, nos grupos A e B, observou-se que 68% e 57%, respectivamente, apresentaram 0 a 199 EV em 24 h; do mesmo modo, em 23% e 19% deles, houve 200 a 399 EV em 24 h; 9% (grupo A) e 9,5% (grupo B) tiveram 400 a 599 EV em 24 h. Apenas no grupo B houve pacientes (14,5%) com mais de 600 EV em 24 h.

Quanto à proporção de pacientes com EV tipo R sobre T, acopladas e multifocais, não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos A e B, tanto nos IMA, como nos IMI.

Tabela III - Disritmias ventriculares nas primeiras 24 horas nos infartos anteriores.

Caso	Número de extra sístoles ventriculares	Taquicardia ventricular	Fibrilação Ventricular secundaria	Grupo
3	93	+	-	B
4	229	+	-	A
5	27		-	B
9	73	+	-	A
10	85	+	-	A
11	62	-	-	A
13	431	+	-	B
14	27		-	A
16	110	+	-	A
17	577	+	-	B
18	32	-	-	B
20	22	+	-	A
23	307	+	-	B
24	299	+	-	B
28	52	+	-	A
29	244	+	+	A
32	71.	+		B
33	361	+		A
35	354	+		B
36	138	+		A
40	178	+		A
41	49	+		A

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as proporções de pacientes com TV dos grupos A e B, quer nos IMA, quer nos IMI.

Os dois únicos pacientes com FVP tinham IMI e pertenciam ao grupo A (tab. II); ambos foram submetidos à cardioversão com sucesso e tiveram boa evolução. Não se demonstrou diferença significativa entre as proporções de pacientes com FVP dos grupos A e B.

Não se observaram complicações que se pudessem atribuir ao uso da droga. O esquema de administração seguiu, de modo geral, a seqüência exposta. Em 1 paciente, 5 horas após a administração hospitalar, foram aplicados 50 mg adicionais em "bolus", via venosa, devido ao aumento de freqüência das EV; em outro paciente, foi mantida infusão de 4 mg/min, durante as 24 horas.

Comentários

Embora tenha sido demonstrado experimentalmente que a lidocaína eleva o limiar para a FV e reduz o número de EV após a isquemia aguda¹⁸, seu real valor, na profilaxia das

disritmias ventriculares no IAM, ainda é controvertido. Isso se deve, fundamentalmente, à ausência de uniformidade de conduta frente aos doentes e às diferenças existentes entre os pacientes estudados (sexo, idade, condições clínicas, localização do infarto, etc).

Por outro lado, existe grande variabilidade nos esquemas terapêuticos adotados nos vários centros, encontrando-se desde a administração intramuscular¹⁹ até um dos dois "bolus", por via venosa, seguidos de infusão contínua da droga por 24 horas²⁰, ou ainda esquemas de duas infusões: uma rápida (20 min) e outra lenta (24 h)²¹.

As diferenças devem-se, basicamente, uma razoável variabilidade na curva concentração plasmática tempo, após administração da lidocaína.

Utilizando-se o modelo linear de 2 compartimentos, a lidocaína apresenta duas fases de movimento: uma rápida e outra lenta²². A primeira refletiria o efeito combinado de mistura no compartimento vascular, equilíbrio rápido com certos tecidos, como coração e cérebro e em menor grau, metabolização, em nível hepático. A meia vida dessa fase é 8 min. A fase lenta tem meia vida de 108 min e refletiria primariamente o metabolismo hepático e a transferência da droga ao compartimento central. Essa fase determina o tempo para ser atingido o equilíbrio.

A lidocainemia considerada efetiva é 1.4 a 6 µg/ml²³. Admite-se que níveis inferiores a 1,5 µg/ml sejam subterapêuticos e maiores que 5,5 µg sejam tóxicos²¹.

O modo de administração é importante para a obtenção de níveis terapêuticos adequados. Assim, dentro dos vários esquemas propostos^{24,26}, a administração de duas doses de 100 mg, com intervalo de 10 a 20 min, concomitante com a infusão venosa contínua de 2 a 4 mg/min durante 24 h, parece permitir a manutenção da lidocainemia adequada, na maioria dos pacientes.

Admitindo que haja lidocainemia adequada seria necessário verificar seu valor na prevenção ou diminuição significativa das disritmias ventriculares, em particular das disritmias premonitórias e da própria FV.

Existem ainda controvérsias sobre a existência de manifestações elétricas premonitórias de TV e FV, tais como: as EV freqüentes mais de 5/min, as multifocais, acopladas (bigeminadas, trigeminadas e emparelhadas) em "salvas" e as precoces, em particular, o fenômeno R sobre T^{14,15}, considerado a mais maligna das disritmias autores. Vários autores²⁷ ainda aceitam os critérios de Lown e Wolf²⁸ e outros têm demonstrado não haver fenômenos elétricos que discriminem os indivíduos propensos à TV e FV, observando-se, freqüentemente, que elas surgem a partir de EV tardias, ou mesmo, inesperadamente^{5-7,29,30}.

A eficácia da lidocaína na prevenção das disritmias ventriculares, em especial, nas disritmias premonitórias, tem sido contestada^{31,32}. Estudos em que a seleção dos pacientes foi feita de modo a obter grupos comparáveis quanto idade, sexo, tipo de infarto e situação clínica,

têm demonstrado que há diminuição significativa da incidência de FVP no infarto, embora não tenham revelado alteração quanto às demais disritmias ventriculares^{33,34}.

Recentemente, Pentecost e col.³⁵ publicaram, como artigo de revisão, a experiência obtida em 12 anos (1967 a 1978) nos vários centros de terapia intensiva, considerando 3 períodos: 1967 e 1968, 1972 e 1973, 1977 e 1978, durante os quais o uso de lidocaína atingiu, respectivamente, 33%, 15% e 4%. No 1º período, as indicações eram as disritmias premonitórias de Lown e Wolf²⁸; no 2º período, não se tratavam EV isoladas, mesmo sendo muito frequentes; no 3º, a lidocaína era utilizada em presença de TV ou para evitar as recorrências de FV. Apesar de diminuição significativa no uso da droga, não foi notada diferença significativa na incidência de FV nos 3 períodos. 9,1%; 7,7% e 78%, respectivamente.

No presente trabalho, observou-se que a lidocaína, em esquema terapêutico considerado adequado, não alterou a incidência geral de disritmia ventricular, independente da localização eletrocardiográfica do infarto. Do mesmo modo não houve modificação do número de EV em 24 h e da incidência de extra-sístoles acopladas, multifocais, tipo R sobre T nem de TV. Apenas pacientes do grupo B (tratados com lidocaína) apresentaram mais de 600 EV em 24 h, concordando com os relatos que mostram que a droga, por si só, pode aumentar a frequência de batimentos ectópicos⁸⁻¹¹.

Finalmente, os únicos pacientes deste estudo com que FVP pertenceram ao grupo controle (A), permitindo supor que a lidocaína possa ser benéfica na prevenção desse tipo de disritmia, em pacientes atendidos em média 7 horas após o início da dor. Essa diferença não se mostrou significativa, ao contrário do relato de Lie e col.³³. Entretanto, o presente estudo contou com apenas 43 pacientes e 2 casos de FV ao passo que aqueles autores analisaram 212 doentes, 9 com FV.

Apesar dos efeitos tóxicos descritos³³, não se verificou, neste trabalho nenhuma complicação que se devesse ao uso da droga. Concluiu-se que, em dose adequada, talvez possa haver prevenção da FVP, sem constituir risco considerável aos pacientes.

Summary

Forty-three patients with acute myocardial infarction (AMI) were studied within a mean interval of seven hours after the onset of chest pain. They were selected randomly in two groups: A (control), constituted by the patients who would not take prophylactic lidocaine and B, constituted by those who would take it. There were 22 patients in group A and 21 in group B. All patients were submitted to 24 hour electrocardiographic monitoring (Holter system) on admission. Group B patients were given lidocaine at the time of monitoring: 1) two 100 mg intravenous bolus, 15 minutes apart; 2) continuous 24 hour infusion in 5 per cent glucose and water, 2 to 4 mg/min, initiated at the time of the first 100 mg dose. The incidence and frequency of

ventricular extrasystoles (VE), ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF) in both groups were analyzed. There was no significant difference between them in relation to VE (isolated, multiform, coupled and R-on-T) and to VT. The two patients with primary ventricular fibrillation (PVF) were from control group (A). There were no side effects. We suggest that an effective lidocaine dose may prevent PVF in AMI, although it cannot suppress all ventricular dysrhythmias.

Referência

1. Southworth, J.; Kusick, V. A.; Peirce, E. C.; Rawson, P. L., Jr. - Ventricular fibrillation precipitated by cardiac catheterization. *JAMA* 143: 171, 1950.
2. Noneman, J. W.; Rogers, J. F. - Lidocaine prophylaxis in acute myocardial infarction. *Medicine*, 57: 501, 1978.
3. Lown, B.; Fakhro, A. M.; Hood, W. B., Jr.; Thorn, G. W. - The coronary care unit - New perspective and directions. *JAMA* 199: 156, 1967.
4. Salzer, L. B.; Weinrib, A. B.; Marina, R. J.; Lima, J. J. - A comparison of methods of lidocaine administration in patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29: 617, 1981.
5. Wyman, M. G.; Hammersmith, L. - Comprehensive treatment plan for the prevention of primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 33: 661, 1974.
6. Lie, K. I.; Wellens, H. J. J.; Downar, E.; Durrer, D. - Observations on patients with primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Circulation*, 52: 755, 1975.
7. Logan, R. R.; Adgey, A. A. J.; McIlwaine, W. J.; Pantridge, J. F. - Ventricular fibrillation and its recurrence in early acute myocardial infarction. *Lancet*, i: 242, 1981.
8. Geddes, J. S.; Webb, S.; Pantridge, J. P. - Limitations of lidocaine in control of early ventricular dysrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 34: 964, 1972.
9. Gamle, O. W.; Cohn, K. - Effect of propranolol, procainamide and lidocaine on ventricular automaticity and re-entry in experimental myocardial infarction. *Circulation*, 46: 498, 1972.
10. Darby, S.; Bennet, M. A.; Cruickshank, J. C.; Pentecost, B. L. - Trial of combined intramuscular and intravenous lidocaine in prophylaxis of ventricular tachyarrhythmias. *Lancet*, n°: 817, 1972.
11. Lazzara, R.; Hope, R. R.; El-Sherif, N.; Scherlag, B. J. - Effects of lidocaine on hypoxic and ischemic cardiac cells. *Am. J. Cardiol.* 41: 872, 1978.
12. Kennedy, H. L.; Underhill, S. J. - Frequent or complex ventricular ectopy in apparently healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* 38: 141, 1976.
13. Kennedy, H. L.; Underhill, S. J.; Warbasse, J. R. - Practical advantages of two-channel electrocardiographic Holter recording. *Am. Heart J.* 91: 822, 1976.
14. Smirk, F. H.; Palmer, D. G. - A myocardial syndrome with particular reference to the occurrence of sudden death and of premature systoles interrupting antecedent T waves. *Am. J. Cardiol.* 6: 620, 1960.
15. Han, J.; Goel, B. J. - Electrophysiologic precursors of ventricular tachyarrhythmias. *Arch. Inter. Med.* 29: 749, 1972.
16. Meltzer, L. E.; Kitchell, J. R. - The incidence of arrhythmias associated with myocardial infarction. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 9: 50, 1966.
17. Siegel, S. - Estatística não Paramétrica para as Ciências do Comportamento. Mc Graw-Hill, São Paulo, 1979.
18. Spear, J. F.; Moore, E. N.; Gerstenblith - Effect of lidocaine on the ventricular fibrillation threshold in the dog during acute ischemia and premature ventricular contractions. *Circulation*, 46: 65, 1972.
19. Lie, K. I.; Liem, K. L.; Louridtz, E. J.; Janse, M. J.; Willebrands, A. F.; Durrer, D. - Efficacy lidocaine in preventing primary ventricular fibrillation within 1 hour after a 300 mg intramuscular injection. *Am. J. Cardiol.* 42: 486, 1978.

20. Harrison, D. C. - Should lidocaine be administered routinely to all patients after acute myocardial infarction? *Circulation*, 68: 581, 1978
21. Levy, R. A.; Charuzi, Y.; Mandel, W. J. Lidocaine: a new technique for intravenous administration. *Br. Heart J.* 39: 1026, 1977.
22. Winkle, R. A.; Glantz, S. A.; Harrison, D. C. - Pharmacologic therapy of ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 36: 629, 1975.
23. Gianelly, R.; Van Der Groeben, J. O.; Spivack, A. P.; Harrison, D. C. - Effect of lidocaine on ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 277: 1215, 1967.
24. Greenblatt, D. J.; Bolognini, V.; Koch-Weser, J.; Harmatz, J. S. - Pharmacokinetic approach to the clinical use of lidocaine intravenously. *JAMA* 236: 273, 1976.
25. Romhilt, D. W - Lidocaine prophylaxis. An alternative to computerized arrhythmia monitoring. *Heart & Lung*, 9: 1007, 1980.
26. Le Lorier, J.; Grenon, D.; Latour, Y.; Caille'G.; Dumont, G.; Brosseau, A.; Solignac, A. - Pharmacokinetics of lidocaine after prolonged intravenous infusions in uncomplicated myocardial infarction. *Am. Int. Med.* 87, 700, 1977.
27. Mogensen, L. - Ventricular tachyarrhythmias and lidocaine prophylaxis in acute myocardial infarction; a clinical and therapeutic study. *Acta. Med. Scand. (supply. 513):* 1, 1970.
28. Lown, B.; Wolf, M. - Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation*, 46: 130, 1971.
29. El-Sherif, N.; Myerburg, R. J.; Scherlag, B. J.; Befeler, B.; Aranda, J. M.; Castellanos, A.; Lazzara, R. - Electrocardiographic antecedents of primary ventricular fibrillation. Value of the R-on-T phenomenon in myocardial infarction. *Br. Heart J.* 38: 415, 1976.
30. Roberts, R.; Ambos, H. D.; Loh, C. W.; Sobel, B. E - Initiation of repetitive ventricular depolarizations by relatively late premature complexes in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 41, 678, 1978.
31. Chopra, M. P.; Thadani, U.; Portal, R. W.; Aber, C. P. - Lidocaine therapy for ventricular ectopic activity after acute myocardial infarction: a double-blind trial. *Br. Med. J.* 3: 668, 1971.
32. Pantridge, J. F.; Geddes, J. S. - Primary ventricular fibrillation. *Eur. J. Cardiol.* 1: 335, 1974.
33. Lie, K. I.; Wellens, H. J.; Van Capelle, F. J.; Durer, D. - Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 291: 1324, 1974.
34. De Silva, R.; Lown, B.; Hennekehs, C. H.; Casscells, W. - Lidocaine prophylaxis in acute myocardial infarction: an evaluation of randomized trials. *Lancet*, ii: 855, 1981.
35. Petecost, B. L.; De Giovanni, J. V.; Lamb, P.; Cadiga, P. J.; Evemy, K. L.; Flint, E. J. - Reappraisal of lidocaine therapy in management of myocardial infarction. *Br. Heart J.* 45: 421, 1981.