

Giovanni Bellotti
Álvaro Villela de Moraes
Lélio Alves Silva
Norberto Galiano
Miguel Rati
Antonio Esteves Filho
José Antonio F. Ramires
Fúlvio Pileggi

Efeitos da amiodarona nas propriedades elásticas do ventrículo esquerdo da cardiomiopatia chagásica crônica

Quatorze portadores de cardiomiopatia chagásica crônica foram submetidos a estudos hemodinâmico e ecocardiográficos simultâneos, antes (condição controle) e após (condições 20, 40 e 60 min.) a administração venosa de cloridrato de amiodarona (5 mg/kg). A análise dos resultados mostrou haver, entre as condições 20 e 40 min, aumentos significativos dos valores da pressão, do volume e do esforço diastólicos finais, da rigidez diastólica, do módulo de elasticidade e do volume sistólico final. Notou-se diminuição significativa da relação entre o esforço e o volume sistólico final que persistiu até a condição 60 min. Assim, na dose antiarrítmica preconizada (5 mg/kg), a amiodarona condiciona depressão das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo por período de até 60 min. Quando escolhida como droga antiarrítmica, deve ser cuidadosamente administrada, principalmente em pacientes com insuficiência miocárdica.

Em trabalho anterior, demonstramos que a infusão venosa do cloridrato de amiodarona, na dose de 5mg/kg, foi capaz de produzir depressão da função cardíaca em pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica crônica. Essa depressão caracterizou-se, principalmente, pela diminuição da frequência cardíaca e do índice cardíaco e pelo aumento da pressão diastólica final de ambos os ventrículos. Contudo, nossos resultados não permitiram análise mais detalhada sobre os possíveis mecanismos, através dos quais a amiodarona condiciona aumento daquela pressão, em especial, a do ventrículo esquerdo¹.

No presente trabalho, utilizamos os métodos hemodinâmico e ecocardiográfico simultâneos para o estudo dos efeitos da infusão da amiodarona nas propriedades elásticas do ventrículo esquerdo em pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica crônica.

Material e métodos

Foram estudados 14 pacientes, 10 do sexo masculino, com média de idades de 40,5 anos (28 a 57 anos), com diagnósticos clínico e laboratorial (reação de Guerreiro e Machado e de imunofluorescência) de cardiomiopatia chagásica crônica.

No momento da internação, 9 pacientes apresentavam-se em grupo clínico II, com manifestações de hipertensão veno capilar pulmonar (HVCP) e 5, no grupo clínico IV

(com manifestações de HVCP e de índice cardíaco diminuído). Todos os pacientes estavam em uso de digitálico e diurético. Drogas antiarrítmicas (procaínamida, disopiramida ou quinidina) foram suspensas após a internação hospitalar.

Quarenta e oito a 72 horas após a suspensão das drogas antiarrítmicas, os pacientes foram submetidos a estudo hemodinâmico e ecocardiográfico, à beira do leito. Utilizou-se cateter do tipo "pig-tail" 8F (Cordis), colocado por punção da artéria femoral direita, na cavidade do ventrículo esquerdo. O ponto zero de pressão foi estabelecido a nível da linha axilar média. Os traçados ecocardiográficos, obtidos utilizando-se aparelho Ekoline 20-A, foram registrados, simultaneamente, com as curvas de pressão no ventrículo esquerdo e com uma derivação eletrocardiográfica. (geralmente D₂), em polígrafo modelo VR-6 (Electronics for Medicine).²

Para a avaliação das variáveis ecocardiográficas e tensionais, foi desenvolvido programa específico² para calculadora eletrônica (modelo 9830-A) acoplada a um digitador, a impressora (modelo 9866-A), e a "plotter" (modelo 9862-A) todos da Hewlett-Packard, o que permitiu a reconstrução das curvas do movimento do endocárdio esquerdo do septo interventricular (EnS), do endocárdio e epicárdio da parede posterior do ventrículo esquerdo (EnPP e EpPP

e da curva de pressão (P) no ventrículo esquerdo (fig. 1).

Foi analisada a curva da variação do volume ventricular (V), expresso em cm³, em função do tempo (V = diâmetro ventricular elevado ao cubo) (fig. 2Aa). A partir desta, foram obtidos o volume diastólico final (VDF), o volume sistólico final (VSF), o volume sistólico (VS = VDF-VSF) e a fração de ejeção (FE = VS/VDF). A curva da variação da pressão (P), em mmHg, em função do tempo (fig. 2Aa) forneceu os valores da pressão sistólica (PS), da pressão diastólica inicial (PDI), da pressão diastólica final (PDF) e da pressão sistólica final (PSF).

Analisou-se também a relação pressão/volume (P/V), em mmHg/cm³. O coeficiente angular da equação de regressão linear, durante o período diastólico, forneceu o coeficiente de rigidez na cavidade³ (R) (fig. 2Ab, 2Ac). A curva de variação da deformação natural (ε) em função do tempo (fig. 2Ba) foi obtida utilizando-se a fórmula $\epsilon = \log(1/L_0)$, onde log n é o logaritmo natural³.

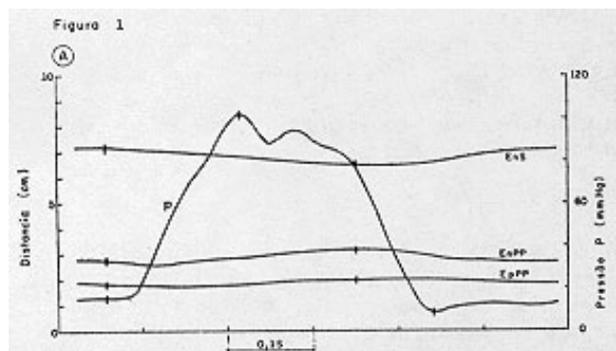


Fig. 1 - Variação da pressão e de medidas ecocardiográficas, em função do tempo (s). P = pressão no ventrículo esquerdo; EnS - movimento da superfície endocárdica do septo interventricular; EnPP e EpPP - movimento da superfície endocárdica e epicárdica da parede posterior do ventrículo esquerdo.

A partir da curva de variação do esforço (σ) em g/cm², em função do tempo (fig. 2Ba), obtida pela fórmula $\sigma = Pb/h(1 - b^2/2a^2)$, onde P é a pressão, h é a espessura da parede posterior do VE, b é o eixo menor da cavidade e a é o eixo maior³, foram analisados os valores do esforço diastólico final (σ DF), do pico do esforço sistólico (σ S) e do esforço sistólico final (σ SF). Finalmente, estudou-se a relação esforço/deformação (σ/ϵ) (fig. 2Bb, 2Bc). O coeficiente angular da equação de regressão linear durante a período diastólico, forneceu o módulo de elasticidade da parede posterior do VE³ (E), em g/cm², e a relação entre o esforço sistólico final (σ SF) e o volume sistólico final (VSF), em mmHg/cm²⁴.

Em todos os pacientes, após a realização do estudo hemodinâmico e ecocardiográfico na condição de controle (C), foi administrado, por via venosa, cloridrato de amidarona, em água destilada, na dose de 5mg/kg de peso, por período de 5 min. As variáveis hemodinâmicas e ecocardiográficas foram novamente obtidas aos 20 (condição 20 min), 40 (condição 40 min) e 60 (condição 60 min) min após a administração da droga.

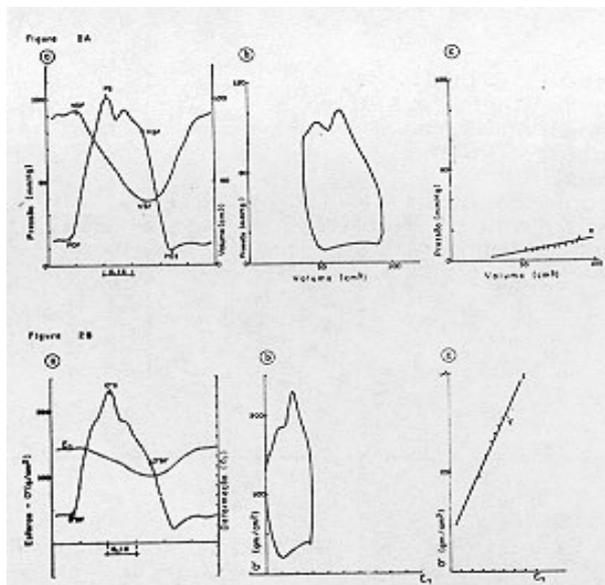


Fig. 2 - Aa: curvas da variação do volume (V) e da pressão (P) do ventrículo esquerdo (VE) em função do tempo (s); Ab: curva pressão-volume; Ac: relação entre as variações da pressão e do volume durante o período diastólico, utilizada para determinar o coeficiente de rigidez da cavidade do ventrículo esquerdo (R). Ba: curvas de variação do esforço (σ) e da deformação (ϵ) em função do tempo (s); Bb: curva esforço-deformação; Bc: variação do esforço e da deformação durante o período diastólico determinando o módulo de elasticidade da parede posterior do ventrículo esquerdo (E).

Para a análise estatística, utilizou-se o teste da diferença média de dados emparelhados usando a distribuição t de Student para comparar a condições C, com a 20 min, 40 min e 60 min, adotando-se o nível de significância de 5%.

Resultados

As tabelas I e II e as figuras 3, 4 e 5 mostram os valores médios e os desvios padrão das diferentes variáveis, antes e após a administração da amidarona.

Em relação ao controle, notou-se nas condições 20 e 40 min, aumentos significativos nos valores da PDF, de $23,7 \pm 11,6$ para $26,1 \pm 11,1$ e para $25,9 \pm 12,8$ mmHg ($p < 0,05$); do VDF de $251,5 \pm 121,4$ para $282,2 \pm 126,2$ ($p < 0,001$) e para $293,4 \pm 147,1$ cm³ ($p < 0,02$) e diminuição da FE de $0,50 \pm 0,14$ para $0,43 \pm 0,13$ e para $0,45 \pm 0,15$ ($p < 0,005$). O VSF aumentou nas 3 condições estudadas: de um valor controle de $135,4 \pm 90,3$ para $167,5 \pm 95,4$ ($p < 0,001$), para $171,4 \pm 104,5$ ($p < 0,005$) e para $160,5 \pm 105,0$ cm³ ($p < 0,005$). Além disso, notaram-se nas condições 20 e 40 min, aumentos do σ DF de $96,3 \pm 59,9$ para $115,9 \pm 59,1$ ($p < 0,005$) e para $114,4 \pm 71,9$ g/cm² ($p < 0,05$), do E, de $920,0 \pm 914,4$ para $1145,0 \pm 1042,2$ ($p < 0,005$) e para $1076,6 \pm 977,4$ g/cm² ($p < 0,005$) e da R diastólica de $0,28 \pm 0,20$ para $0,32 \pm 0,21$ ($p < 0,005$) e para $0,33 \pm 0,22$ ($p < 0,05$). A relação entre σ SF e VSP diminuiu em todas as condições estudadas, de um valor de controle de $2,6 \pm 1,2$ para $2,1 \pm 1,1$ ($p < 0,02$), para $2,2 \pm 1,0$ ($p < 0,01$) e para $2,2 \pm 1,1$ ($p < 0,02$).

Discussão

No presente trabalho, a função do ventrículo esquerdo foi analisada utilizando a curva

Tabela I - Valores médios e desvios padrão das variáveis ecocardiográficas e hemodinâmicas estudadas em 14 pacientes, antes e após a administração de cloridrato de amiodarona.

Condição	PS	PDI	PDP	Ed	Es	Dd	Ds	VDF	VSF	FE
Controle (C)	123,1 ± 17,3	9,4 ± 7,1	23,7 ± 11,6	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,1	6,1 ± 1,0	4,8 ± 1,1	251,5 ± 121,4	135,4 ± 90,3	0,50 ± 0,14
20 minutos (20 min)	117,1 ± 21,7	11,6 ± 7,9	26,1 ± 11,1	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,1	6,4 ± 1,0	5,3 ± 1,1	282,2 ± 126,2	167,5 ± 95,4	0,43 ± 0,13
40 minutos (40 min)	119,3 ± 17,5	11,6 ± 9,5	25,9 ± 12,8	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1	6,4 ± 1,1	5,3 ± 1,1	293,4 ± 147,1	171,4 ± 104,5	0,43 ± 0,13
60 minutos (60 min)	117,4 ± 20,3	10,6 ± 6,7	22,8 ± 10,5	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,1	6,3 ± 1,1	5,1 ± 1,2	280,9 ± 151,0	160,5 ± 105,0	0,45 ± 0,15
C X 20 min	NS	0,05	0,05	NS	NS	0,001	0,001	0,001	0,001	0,005
C X 40 min	NS	0,05	0,05	NS	NS	0,01	0,001	0,02	0,005	0,005
C X 60 min	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,02	NS	0,05	NS

PS, PDI e PDP = pressão sistólica, diastólica inicial e diastólica final; Ed e Es = espessura diastólica e sistólica; Dd e Ds = diâmetro diastólico e sistólico; VDF e VSF = volume diastólico e sistólico final; FE = fração de ejeção.

Tabela II - Valores médios e desvios-padrão das variáveis ecocardiográficas e hemodinâmicas em 14 pacientes, antes e após a administração de cloridrato de amiodarona.

Condição	σS	σDF	E	R	M	VDF/M	PSF	σSP	σSF/VSF	FC
Controle (C)	398,0 ± 88,4	96,3 ± 59,9	920,0 ± 914,4	0,28 ± 0,20	283 ± 101,3	0,86 ± 0,15	105,8 ± 10,9	265 ± 73,0	2,6 ± 1,2	83,3 ± 14,2
20 minutos (20 min)	460,0 ± 136,9	115,9 ± 59,1	1145,0 ± 1042,2	0,32 ± 0,21	280,4 ± 92,8	0,98 ± 0,18	100,8 ± 17,2	264,6 ± 62,5	2,1 ± 1,1	72,2 ± 13,7
40 minutos (40 min)	417,6 ± 106,0	114,4 ± 71,9	1076,6 ± 977,4	0,33 ± 0,22	296,3 ± 115,2	0,96 ± 0,19	102,7 ± 11,6	267,7 ± 71,4	2,2 ± 1,0	70,6 ± 13,2
60 minutos (60 min)	394,6 ± 92,3	97,0 ± 54,8	1073,3 ± 864,0	0,31 ± 0,22	295,5 ± 135,2	0,93 ± 0,14	100,9 ± 15,6	265,8 ± 70,3	2,2 ± 1,1	69,4 ± 11,2
C X 20 min	NS	0,005	0,005	0,005	NS	0,001	NS	NS	0,002	0,001
C X 40 min	NS	0,05	0,05	0,05	NS	0,002	NS	NS	0,01	0,001
C x 60 min	NS	NS	NS	NS	NS	0,05	NS	NS	0,02	0,001

σS e σDF = esforço sistólico e diastólico final; E = módulo de elasticidade; R = coeficiente de rigidez; M = massa VDF = volume diastólico final; PSF = pressão sistólica final; σSP = esforço sistólico final; VSF = volume sistólico final; FC = frequência cardíaca.

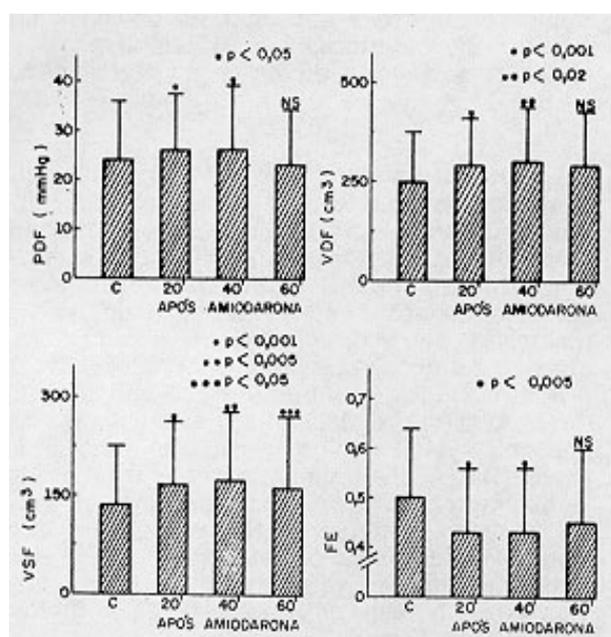


Fig. 3 - Valores médios e desvios-padrão da pressão diastólica final (PDF), do volume diastólico final (VDF), do volume sistólico final (VSF) e da fração de ejeção (FE) na condição-controle (C) e 20, 40 e 60 min após a administração de amiodarona.

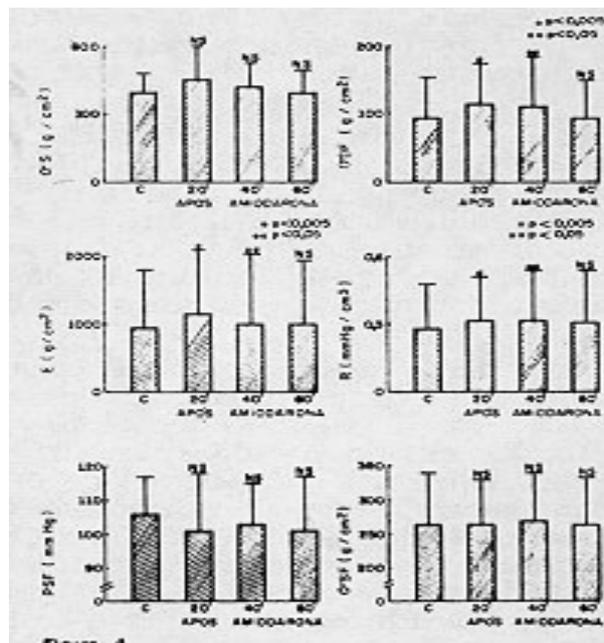


Fig. 4 - Valores médios e desvios-padrão do esforço sistólico (σS), do esforço diastólico final (σDF), do módulo de elasticidade (E), do coeficiente de rigidez (R), da pressão sistólica final (PSF) e do esforço sistólico final (σSF) na condição controle (C) e 20, 40 e 60 min após a administração de amiodarona.

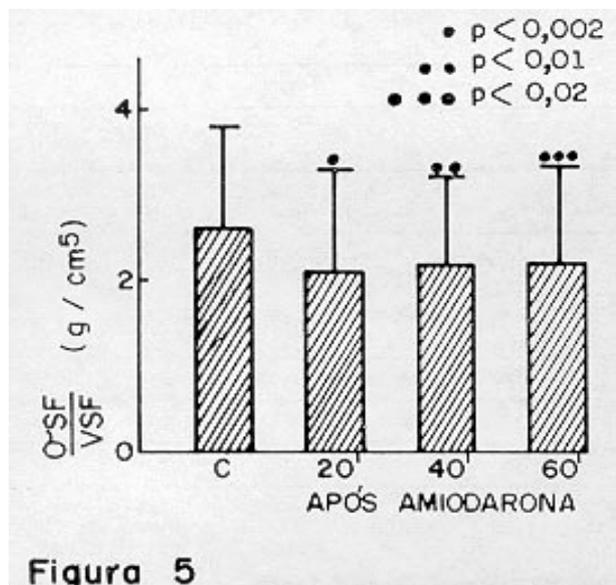


Fig. 5 - Valores médios e desvios-padrão da relação entre o esforço sistólico final (σ SF) e o volume sistólico final (VSF) na condição controle (C) e 20, 40 e 60 min após a administração de amiodarona.

de pressão obtida por cateter cheio de líquido e a variação do volume e da espessura foi estudada pela ecocardiografia convencional. Se, de um lado, há possibilidade de análise temporal menos precisa entre acidentes ecocardiográficos e tensionais (o que seria minimizado pelo uso de cateter do tipo "micro-tip"), por outro, pode haver estimulação errônea das verdadeiras dimensões do ventrículo esquerdo, especialmente na cardiomiopatia chagásica crônica, na qual, freqüentemente ocorrem distorções localizadas ou difusas da anatomia ventricular^{1,3}. A finalidade de nossa investigação não foi, entretanto, comparar grupos de pacientes. Procurou-se avaliar o comportamento das variáveis hemodinâmicas em diferentes condições servindo, portanto, cada paciente como controle de si mesmo. Assim pareceu-nos válida a utilização do método empregado.

Sicart e col.⁵ e Côté e col.⁶ observaram, em pacientes com insuficiência coronária, que a infusão do cloridrato de amiodarona, na dose antiarrítmica preconizada por O'Byrne e col.⁷ (5mg/kg), produzia, nos primeiros 15 min, efeitos hemodinâmicos benéficos. Caracterizaram-se, principalmente, pela diminuição da resistência vascular sistêmica e pelo aumento do índice cardíaco.

Recentemente, nosso grupo demonstrou que a administração de cloridrato de amiodarona, diluído em água destilada, condicionava depressão da função cardiovascular, por período de até 60 min, em pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica crônica¹. Basicamente, notou-se, de maneira significativa, diminuição do índice cardíaco e da freqüência cardíaca e aumentos da PDF em ambos os ventrículos e das resistências vasculares sistêmica e arterial pulmonar¹.

A discrepância entre os resultados pareceu-nos depender dos efeitos agudos do solvente (Tween 80) utilizado por Sicart e col.⁵ e Côté e col.⁶.

No presente trabalho, demonstramos que a amiodarona é capaz de deprimir as funções diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo, por período de até 60 min. A alteração de E pareceu ser a principal responsável pelos aumentos observados na pressão diastólica na cavidade do ventrículo esquerdo (fig. 3 e 4).

Por outro lado, a diminuição significativa observada na relação entre σ SF e VSF (fig. 5) indica que a amiodarona deprime a contratilidade do miocárdio. De fato, no coração intacto e em músculos papilares isolados, demonstrou-se existir relação linear entre a tensão ou a PSF e o VSF ou a dimensão sistólica final^{8,12}. Essa relação parece ser independente do comprimento diastólico da fibra ou pré-carga, mas é sensível às modificações do estado contrátil⁹⁻¹².

A depressão da contratilidade parece ser evento primário, já que, nas várias condições estudadas, a amiodarona não modificou significativamente o esforço sistólico ou a ejeção do ventrículo esquerdo pós carga (fig. 4).

O mecanismo pelo qual a amiodarona deprime a função cardíaca ainda é desconhecido. Novos estudos tornam-se necessários para esclarecer, inclusive, se a depressão das funções sistólica e diastólica e, portanto, da contração e do relaxamento cardíacos, obedecem a uma ação única da droga ou se a amiodarona serra capaz de alterar, em graus diferentes, aquelas propriedades da fibra cardíaca. Nossos resultados parecem indicar que os efeitos cardíacos da amiodarona são dependentes do tempo. Assim, enquanto as alterações nas variáveis diastólicas retomaram aos valores de controle na condição 40 min, a depressão da contratilidade persistiu até o final do estudo (fig. 5).

A infusão de cloridrato de amiodarona, na dose de 5mg/kg, tem sido empregada com sucesso no tratamento de disritmias cardíacas em diferentes situações clínicas^{7,13,14}. Contudo, devido a seus significativos efeitos depressores da função cardíaca, a amiodarona, quando escolhida como droga antiarrítmica deve ser cuidadosamente administrada, principalmente, em pacientes portadores de disfunção ventricular.

Summary

Fourteen patients with chronic Chagas cardiomyopathy were submitted to hemodynamic-echocardiographic study before (control condition) and after (20, 40 and 60 minutes condition) the intravenous administration of 5 mg/ Kg of amiodarone chloride. The analysis of the results showed between the 20 and 40 minutes conditions, significant increases in the pressure values, volume and the end diastolic stress, diastolic distensibility, elasticity module and end systolic volume. On the other hand there was a significant decrease in the relation between stress and the end systolic volume (this persisted until the 60 minute condition). Amiodarone chloride, when used as an antiarrhythmic drug, intravenously, must be given carefully, especially in patients with myocardial insufficiency.

Referências

- Bellotti, G. ; Silva, L. A. ; Esteves Filho, A. ; Rati, M.; Grupi, C. ; Galiano, N. ; Villela de Moraes, A.; Ramires, J. A. F. ; Pileggi, F. - Efeitos eletrocardio-

- gráficos e hemodinâmicos da administração venosa do cloridrato de amiodarona Arq. Bras. Cardiol. (no prelo).
2. Melo, C. P. - Processamento de ecocardiogramas. Arq. Bras. Cardiol. 32 (Supl. 2): 159, 1979.
 3. Yang, S. S. ; Bentivoglio, L G ; Maranhão, V. Goldberg, H - From Cardiac Catheterization Data to Hemodynamic Parameters. Davis, Philadelphia, 1978. P. 233.
 4. Sagawa, K. - The ventricular pressure - volume diagram revisited. Circ. Res. 43: 677, 1978.
 5. Sicart, M. ; Besse, P. ; Choussat, A ; Bricaud, H -Action hémodynamique de l'amiodarone intra-veineuse chez l'homme. Arch. Mal. Coeur, 3: 219, 1977.
 6. 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.
 7. O'Byrne, P. ; Ledouarin, B. ; Loisançe, D. ; Rosenthal, O. - Chlorhydrate 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.
 8. Righetti, A. ; Cramford, M. H. ; O'Rourke, R. A. ; Schelbert, H. ; Daily, P. O. ; Ross, J. Jr. - Interventricular septal motion and left ventricular function after coronary bypass surgery: evaluation with echocardiography and radionuclide angiography. Am. J. Cardiol. 39: 372, 1977.
 9. Suga, H. ; Sagawa, K. ; Shoukas, A. A. - Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. Circ. Res. 32: 314, 1973.
 10. Mahler, F. ; Covell, J. W. ; Ross, J. Jr. - Systolic pressure-diameter relations in the normal conscious dog. Cardiovasc. Res. 9: 447, 1975.
 11. Weber, K. T. ; Janicki, J. S. ; Hefner, L. L. - Left ventricular force-length relations of isovolumic and ejecting contractions. Am. J. Physiol. 231: 337, 1976.
 12. Grossman, W. ; Braunwald, E. ; Mann, T. ; McLaurin, A P. ; Green, L. H. - Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from end-systolic pressure-volume relations. Circulation, 56: 845, 1977.
 13. Brochier, M. ; Fauchier, J. P. ; Charbonnier, B. ; Latour, F. ; Parrotin, D. - Effects bénéfiques de l'amiodarone injectable sur l'état do mal syncopal de l'angor de Prinzmetal: Nouv. Press Med. 6: 1480, 1970.
 14. Grupi, C. ; Sirva L. ; Bellotti, G. ; Ramires, J. A. ; Solimene, M. C. ; Lage, S. G. ; Pereira Barreto, A. C. ; Pileggi, F. ; Decourt L. V. - Efeitos do cloridrato do amiodarona na disritmia cardíaca da cardiomiopatia chagásica crônica. Arq. Bras. Cardiol. 34 (Supl. 1). 179, 1980.