

## AVALIAÇÃO DO USO DA AMIODARONA EM PACIENTES AMBULATORIAIS

IRAN CASTRO, NARA POMAR, RUBEM RODRIGUES

---

*Foram analisados retrospectivamente e seqüencialmente 450 prontuários de pacientes tratados nos ambulatórios do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC) por arritmia. Destes, 100 foram selecionados por terem utilizado amiodarona por um período de 3 meses em algum momento de seu trata-*

*mento. Observou-se que com dose média de manutenção de 200 mg/dia a eficácia terapêutica da droga é elevada, independente da cardiopatia de base, com reduzida incidência de efeitos colaterais.*

Arq. Bras. Cardiol. 53/4: 207-209—Outubro 1989

---

Amiodarona foi sintetizada como coronariodilatador, há mais de vinte anos<sup>1,2</sup>, e somente, na atualidade, mais atenção tem sido dada a sua potente ação antiarrítmica. Ela é um derivado benzofurano com estrutura química semelhante a tiroxina<sup>3-5</sup>.

A amiodarona prolonga a duração do potencial de ação do músculo atrial e ventricular, sem alterar o potencial transmembrana de repouso, com pequeno efeito depressor da velocidade máxima de despolarização<sup>6,7</sup>. Na condução atrioventricular a droga aumenta a duração de período refratário efetivo do nó A-V; aumenta o intervalo H-R e o período refratário efetivo do miocárdio atrial e ventricular direito. Na síndrome de pré-excitação determina aumento na duração do período refratário efetivo do feixe acessório<sup>5</sup>. No eletrocardiograma podem ser encontradas alterações como ondas T bimodais ou entalhadas, redução da frequência cardíaca, alargamento do espaço PR e QTc<sup>8,9</sup>.

A droga foi descrita como redutora do consumo de oxigênio pelo miocárdio, aumentando o fluxo coronário e produzindo bradicardia resistente a atropina e antagonizando vários efeitos das catecolaminas e da estimulação simpática. A amiodarona é classificada como antiarrítmico pertencente ao grupo 3<sup>10</sup>.

A amiodarona vem sendo utilizada em nosso meio desde 1972, pela proximidade com países do cone sul que já dispunham da droga antes de seu lançamento no Brasil. Tal situação permitiu um longo período de experiência em pacientes com diferentes tipos de arritmias e adequação de sua farmacologia, conhecimento de efeitos adversos e consenso da relação dose/eficácia. A posologia usada em nosso meio, por diferir

das recomendadas e utilizadas por diversos autores, aliada a baixa incidência de efeitos adversos, levou-nos a este levantamento de pacientes em tratamento no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Retrospectivamente e de maneira seqüencial foram revisados 450 prontuários de pacientes em tratamento nos ambulatórios do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, por cardiopatia associada a arritmia e que, em algum momento da terapêutica, tenham feito uso de amiodarona por um período mínimo de 90 dias. Foram selecionados 100 pacientes em cujos dados de registro hospitalar pesquisou-se: cardiopatia de base: sintomas da arritmia; verbalização espontânea de sintomas relacionados a efeitos adversos; doses médias de ataque e manutenção da droga; exames subsidiários solicitados quando da ocorrência de correlação clínica (eletrocardiograma, estudo radiológico de tórax, avaliação hematológica e de função tireoidéica).

Considerou-se eficácia terapêutica a regressão da arritmia de forma completa ou redução da mesma a forma de arritmia benigna, conforme critérios de Lown<sup>27</sup>. Ineficácia terapêutica foi conceituada como persistência da arritmia de base, motivando troca de antiarrítmico. Os pacientes em que foi possível determinar uso inadequado da droga ou que abandonaram o tratamento foram excluídos quanto a avaliação da eficácia.

Os dados obtidos foram introduzidos em micro-

computador realizando-se cruzamento dos achados e tabulação dos resultados com respectivos percentuais de incidência.

## RESULTADOS

A amostra foi constituída de 46 homens e 54 mulheres com idade média de 45,12 anos (desvio padrão de 17,74). Pertenciam a raça branca 95% dos pacientes.

Os sintomas dos pacientes foram: palpitação em 73%, tonturas em 6%, síncope em 6%, dor torácica em 4%, outros em 4%. Não ocorreram sintomas em 7% dos casos.

Quanto a cardiopatia de base, em ordem de frequência, a arritmia primária esteve presente em 30% dos pacientes, seguida de cardiopatia isquêmica (20%), cardiopatia hipertensiva (17%) e outras cardiopatias (33%).

A extra-sístole ventricular foi a arritmia predominante (36 pacientes), seguida pela taquicardia atrial paroxística em 29 pacientes, taquicardia ventricular em 11, flúter atrial em 4, fibrilação atrial em 8, extra-sístoles supraventriculares em 6. Ou tras arritmias ocorreram em 6 casos.

Amiodarona foi utilizada em dose média de ataque de 600 mg em 89% dos pacientes, e de 200 mg como dose média de manutenção, sendo que obteve-se regressão completa da arritmia em 64%, sendo necessária a suspensão da droga por não regressão da arritmia em 21% dos pacientes. O tratamento foi abandonado por 15% dos pacientes no período de estudo (10 por abandono, 4 por efeitos colaterais e 1 por tireopatia).

O tempo global de uso da droga que variou de 3 meses a além de 72 meses, período no qual ocorreram 5% de efeitos colaterais comumente atribuídos a amiodarona; alterações oculares em 1, endócrinas em 3 e infiltrado intersticial pulmonar em 1.

Em 96% destes casos houve regressão com a suspensão da droga em um período máximo de 60 dias.

Mesmo na ausência de sintomas foram avaliados por exames subsidiários 64 % dos pacientes (tab. I) onde se observe que a incidência de alterações laboratoriais foi de 6,25%.

TABELA I - A valiação laboratorial

Laboratório	Avaliação	
Provas tireóide	normais	6
Provas tireóide	alteradas	2
Bioquímica sangue	normal	6
Bioquímica sangue	alterada	1
Radiografia de tórax	normal	3
Radiografia de tórax	alterado	1
Todos acima	normais	16
Bioquímica sangue +	RX normais	27
Provas tireóide +	RX normais	2
Não solicitados		36

## DISCUSSÃO

A eficácia terapêutica da amiodarona no controle

das arritmias cardíacas é comprovada de longa data, contudo a precise incidência das reações adversas, e suas relações com doses terapêuticas persiste sendo motivo de atenção. A controvérsia quanto às reações potencialmente sérias, culminando em sua relação com morte súbita<sup>13-16</sup>, continuam sendo objetivo de estudos.

Em relatos prévios a eficácia antiarrítmica da droga, por via oral, para mais de 4500 pacientes sintomáticos tem sido considerada excelente em 70% dos casos<sup>17</sup>. A dose de manutenção utilizada para obtenção destes resultados tem sido em média de 200 mg diárias.

Têm sido descritas diferenças acentuadas de efeitos adversos entre os resultados de pesquisas em diferentes centros. Os trabalhos publicados nos Estados Unidos mostram uma incidência destes efeitos superiores aos relatados nas pesquisas dos demais centros. As causas destes achados têm sido relacionadas a uso de dose mais elevada e a precoce avaliação da eficácia (até três semanas). Por outro lado, os pesquisadores americanos utilizam-se de conferência sistemática de toda a possibilidade de sintomas e sinais relacionados à droga. Na presente revisão, com base no atendimento a nível ambulatorial, sem atender a um protocolo previamente estabelecido, só constaram no prontuário queixas espontaneamente manifestadas pelos pacientes ou eventualmente abordadas pelo médico e transcritas na ficha clínica. Desta forma, a análise retrospectiva considerou apenas efeitos colaterais que realmente determinassem transtorno aos pacientes, resultando em incidência de efeitos adversos menor que as encontradas nas publicações européias e sul americanas<sup>17</sup>.

Os dados de literatura chamam atenção à incidência de efeitos colaterais em relação a tireóide, recomendando como contra-indicação ao uso da droga a história ou incidência de anomalias da tireóide, pessoal ou familiar, assim como a presença de anticorpos antitireóide circulantes, elevados níveis de T3 ou evidências clínicas de disfunção de tireóide. As precauções de exclusão de pacientes com alterações clínicas, verificadas pela ausência destes, determinaram a baixa observação de disfunção da tireóide. A ocorrência de infiltrado pulmonar intersticial foi intermediária em relação aos estudos americanos e europeus. Da mesma maneira aos estudos revisados e ao particular, não existe relação, definitivamente comprovada, entre dose-efeito e evidência de preditibilidade de efeito colateral pulmonar<sup>29</sup>.

Ao final do estudo concluímos: 1) a dose de manutenção frequentemente utilizada em nosso meio é determinante da reduzida incidência de efeitos colaterais; 2) a eficácia terapêutica da droga é elevada independentemente da patologia de base; 3) avaliação laboratorial, eletrocardiográfica e radiológica, em adultos, é recomendável quando sintomatologia específica for observada ou nos casos em que maiores doses de manutenção forem necessárias.

## SUMMARY

*From the group of patients follow-up at the arrhythmias out-patients clinic of the Institute of Cardiology from Rio Grande do Sul, Brasil, one hundred (100) patients were selected in order to evaluate the efficacy, benefits and side effects of short term use (minimum of 3 months) of amiodarone.*

*During the period of study, the authors had found that average doses of amiodarone (200 mg/day) were highly effective for ventricular and supraventricular in addition, they also noticed a very low incidence of side-effects independent of the cardiopathy.*

## REFERÊNCIAS

- Vastesaegeer DE, Guillot P, Resson G—Etude clinic d'une nouvelle medication antiangoreuse. *Acta Cardiol (Brux)* 22: 483,1967.
- Singh BN—Amiodarone: Historical development and pharmacologic profile- *Am Heart J.* 106: 788, 1983.
- Touboul P, Porte J, Huerta F, Delahaye JP—Electrophysiological effects of amiodarone in man. *Am J Cardiol*, 35: 173,1975.
- Heger JJ, Prystonsky EN, Jachman M et al—Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 305: 539, 1981.
- Wellens HJJ, Lie KI, Bar FV et al—Effect of amiodarone in the Wolff-Parkinson-White syndrome- *Am J Cardiol*, 38: 189,1976.
- Singh BN, Vaughan WEM—The effect of amiodarone, a new antianginal drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol*, 39: 657, 1970.
- Singh BN, Collet JT, Chew CYC—New perspective in the pharmacologic therapy of cardiac arrhythmias. *Prog Cardio Dis*, 22: 143, 1980.
- Nademanee K, Hendrickson JA, Cannon DS et al—Control of refractory life-threatening ventricular tachyarrhythmias by amiodarone. *Am Heart J.* 101: 759, 1981.
- Fineman Jr WB, Hamer A, Peter T et al—Electrophysiologic effects of chronic amiodarone therapy in patients with ventricular arrhythmias. *Am Heart J.* 104: 987, 1982.
- Olsson SB, Brorson L, Varnaukas E—Class 3 antiarrhythmics action in man. Observations from monophasis action potential recordings and amiodarone treatment. *Br Heart J.* 35: 1255, 1973.
- Peter T, Hamer A, Mandel WJ et al—Evaluation of amiodarone therapy in the treatment of drug-resistant cardiac arrhythmias: Long term follow-up. *Am Heart J.* 108: 943, 1983.
- Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS et al—Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol.* 38: 934, 1976.
- Harris L, McKeenna WJ, Rowland E et al—Side effects of long-term amiodarone therapy- *Circulation*, 67: 45,1983.
- Collaborative group for amiodarone evaluation-multicenter controlled observation of a low-dose-regimen of amiodarone for treatment of severe ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*, 53: 1563, 1984.
- Marcus FI, Fontaine GH, Frank R, Grosogoeat Y—Clinical pharmacology and therapeutic application of the antiarrhythmic agent amiodarone. *Am J Cardiol.* 101: 480, 1981.
- Waxman HL, Groh WC, Marchlinski FE et al—Amiodarone for control of sustained ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol.* 50: 1066, 1982.
- Harris L, Roncucci R—Amiodarone MEDSI Paris, 1986.
- Moura A, Moura A—Amiodarona no tratamento de arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol*, 46: 165,1986.
- Cunha GP, Cunha CLP, Zuttere D—Emprego da amiodarone no tratamento das disritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol.* 33: 67, 1979.
- Rakita L, Sobol SM, Mostow N et al—Amiodarone pulmonary toxicity. *Am Heart J.* 106,1983.
- Marchlinski FE, Gansler TS, Wasman HL et al—Amiodarone pulmonar toxicity. *Ann Intern Med.* 97: 839, 1982.
- Morera J—Pulmonary fibrosis and amiodarone. *Br Med J.* 285: 895, 1983.
- Haffajee CI, Love JC, Alpert JS et al—Efficacy and safety of long-term amiodarone in treatment of cardiac arrhythmias: dosege experience. *Am Heart J.* 106: 935, 1983.
- Greene HL, Graham EL, Werner JA et al—Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 2: 1114, 1983.
- Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP—Relationships between amiodarone dosage, drug concentrations and adverse side effects.- *Am Heart J.* 106: 931, 1983.
- Ferrer I—Skin pigmentation caused by amiodarone: a sequential study. *Med Clin (Barc)* 79: 355,1982.
- Rosenbaum MB, Chiale PA, Haedo A et al—Ten years of experience with amiodarone. *Am Heart J.* 106: 957,1983.
- Lown B, Wold M—Approches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation*, 44: 130, 1971.
- Carvalho CRR, Saldiva PHN, Barbas CSV e col—Pneumonite por amiodarone fibrose e/ou fosfolipidose. *Relato de dois casos.* *Arq Bras Cardiol*, 50: 275,1988.