

TERAPÊUTICA EMPÍRICA COM AMIODARONA EM PORTADORES DE MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA E TAQUICARDIA VENTRICULAR SUSTENTADA

MAURÍCIO I. SCANAVACCA, EDUARDO A. SOSA, JAE HO LEE, GIOVANNI BELLOTTI, FULVIO PILEGGI
São Paulo, SP

Objetivo: Avaliar eficácia e tolerância do uso empírico de amiodarona, a longo prazo, em portadores de Miocardiopatia Chagásica Crônica (MCC) e Taquicardia Ventricular Sustentada (TVS).

Casística e Métodos: Trinta e cinco portadores de MCC e TVS, 18 (51%) dos quais, refratários a outras drogas antiarrítmicas. A dose de impregnação variou de 600 a 1200 (média de 883 ± 239) mg/dia, por período de uma a quatro semanas. A dose de manutenção foi reduzida progressivamente à média de 356 ± 125 mg/dia ao final de seis a 80 (média de 27 ± 20) meses. Foram construídas curvas de estimativa de recorrência clínica, morte súbita e morte cardíaca, segundo o método de Kaplan e Meier e comparadas variáveis clínicas na avaliação de risco de recorrências e morte súbita, através dos testes de Qui-quadrado de Pearson e *t* de Student.

Resultados: A probabilidade estimada de uso de amiodarona regular evitar recorrência clínica foi de 0,62 em 12, 0,56 em 23 e 0,44 em 36 meses. A probabilidade estimada de morte súbita foi de 0,0 em 12, 0,04 em 24 e 0,11 em 36 meses. O risco de recorrência clínica foi significativamente relacionado à gravidade da disfunção ventricular esquerda. A recorrência clínica da TVS ocorreu em 100% dos pacientes em classe funcional (CF) III/IV (fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 30% à ventriculografia radioisotópica), e em apenas 30% dos pacientes com CF I/II ($p < 0,05$). Efeitos colaterais manifestaram-se clinicamente em 15 (42,8%) pacientes e o tratamento foi descontinuado em quatro (12%) dos mesmos.

Conclusão: O tratamento empírico com amiodarona revelou-se efetivo nos pacientes com MCC e TVS em CF I/II. Pacientes com insuficiência cardíaca CF III/IV não parecem beneficiar-se.

Palavras-chave: Taquicardia ventricular sustentada, miocardiopatia chagásica crônica, amiodarona.

LONG TERM RESULTS OF EMPIRIC AMIODARONE THERAPY IN PATIENTS WITH SUSTAINED VENTRICULAR TACHYCARDIA AND CHRONIC CHAGASIC MYOCARDITIS

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of long-term empiric amiodarone therapy in patients with recurrent Sustained Ventricular Tachycardia (SVT) and Chronic Chagasic Myocarditis (CCM).

Patients and Methods: Thirty-five patients with CCM and SVT, eighteen (51%) of them were refractory to other antiarrhythmic drugs. The Amiodarone loading dose was between 600 and 1200 mg/day, mean of 883 ± 239 mg/day, from a period of one to four weeks. The maintenance dose was decreasing in the follow-up period, it fell down to 356 ± 125 mg/day at the end of six to 80 (mean = 27 ± 20) months. Cumulative, event-free interval curves were generated by the Kaplan-Meier method. Clinical variables were compared with the use of the Student *t*-test or by means of chi-square tests.

Results: The probability to suppress SVT was, 0.62 in 12 months, 0.56 in 24 months and 0.44 in 36 months, with regular use of amiodarone. The probability to the occurrence of sudden death was 0.0 in 12 months, 0.04 in 24 months and 0.11 in 36 months. The stratification of risk to clinical recurrence was significative to the left ventricular dysfunction. All patients with functional class III or IV and LV ejection fraction less than 30% at radioisotopic ventriculography had clinical recurrence, while just 30% of patients with functional class I and II have got it ($p < 0.05$). Fifteen (42.8%) patients had side effects. The treatment was discontinued in four patients (11.5%).

Conclusion: The empiric treatment with amiodarone apparently was effective in patients with SVT and CCM and functional class I and II. Patients with functional class III and IV did not get benefits from the treatment. In these cases other therapy must be pointed out.

Key words: Sustained ventricular tachycardia, chronic chagasic myocarditis, amiodarone.

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas—FMUSP
Correspondência: Mauricio Scanavacca, Instituto do Coração—Av.
Dr. Enéas Aguiar, 44—05403—São Paulo, SP.

A taquicardia ventricular recorrente, monomórfica e sustentada (TVS) é complicação da miocardiopatia chagásica crônica (MCC) relacionada, muitas vezes, com morte súbita (MS)¹.

Nos últimos 10 anos, a amiodarona vem sendo usada, em nosso meio, como principal droga antiarrítmica para esses doentes, na grande maioria das vezes, de forma empírica, isto é, em ausência de orientação por qualquer método, invasivo (estimulação programada) ou não (ECG dinâmico e de esforço).

A facilidade posológica, boa tolerância e eficácia terapêutica relatadas nos estudos clínicos iniciais, foram os responsáveis pela ampla utilização da droga em nosso meio^{2, 3}.

Trabalhos subseqüentes mostraram 28-85% de eficácia da droga no controle da TVS em outras formas de miocardiopatias e documentaram efeitos colaterais freqüentes que limitaram seu uso prolongado em 7-27% dos pacientes^{4, 12}.

Considerando o limitado número de informações prévias e o período relativamente curto de observação com tratamento de paciente com MCC e TVS, avaliamos a eficácia (recorrência da TVS e ocorrência de MS) e tolerância (efeitos colaterais) da amiodarona utilizada empiricamente a longo prazo.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trinta e cinco pacientes com reação de Machado-Guerreiro positiva e TVS documentada foram estudadas após avaliação clínica, afastadas causas metabólicas, tóxicas e isquêmicas. Vinte e quatro (68,5%) pacientes eram do sexo masculino e as idades variavam de 32 a 78 (média de 50 ± 12) anos.

A função ventricular esquerda foi avaliada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) através de ventriculografia radioisotópica, em 22 pacientes (FE média de 32,5 ± 12%) e através da ecocardiografia bidimensional em 13 pacientes (FE média de 56,4 ± 18%). Segundo os critérios da "New York Heart Association", 18 (51,5%) pacientes estavam em classe funcional (CF) I, 12 (34,2%) em CF II; quatro (11,4%) em CF III e um (2,8%) em CF IV. Todos os pacientes foram submetidos à cinecoronariografia que revelou apenas dois casos com obstruções de 50% em artérias coronária descendente anterior (um paciente) e circunflexa (um paciente).

As manifestações clínicas da TVS foram: parada cardíaca com ressuscitação em três (8,5%) pacientes, síncope em 13 (37%); palpitações taquicárdicas e pré-síncope em 14 (40%) e palpitações taquicárdicas bem toleradas em cinco (14,5%).

Dezessete (48,5%) pacientes receberam amiodarona como primeira droga após apresentarem TVS. Quatro (11,4%) pacientes haviam recebido uma ou duas drogas, administradas empiricamente e apresentaram recorrência espontânea. Quatro (11,4%) tentaram uma a três drogas, sem sucesso por avaliação por ECG dinâmico (Holler). Os demais dez (28,5%)

pacientes foram submetidos à estimulação programada seriada, sendo utilizadas duas a quatro drogas sem sucesso.

A amiodarona foi introduzida durante internação hospitalar e as doses variaram entre 600 a 1.200 / média de 883 ± 239) mg/dia, por uma a quatro semanas, reduzidas após a alta para 400 a 800 (média 500 ± 143, mg/dia. A avaliação clínica inicial foi feita um mês após a alta e a seguir a cada três ou quatro meses. Houve tendência à redução progressiva das doses observando-se, ao final, média de 356 ± 125 mg/dia. Os pacientes foram acompanhados durante período de seis a 80 (média de 27 ± 20) meses.

As funções de sobrevida (morte cardíaca ou morte súbita) e de recorrência clínica (recorrência de TVS em uso regular da medicação), foram estimadas do ponto de vista estatístico utilizando-se o método Produto Limite de Kaplan e Meier¹³. Testes do Qui-quadrado e Pearson (χ^2)¹⁴ e t-Student¹⁴ foram aplicados visando comparações de variáveis clínicas em pacientes com e sem recorrência. O nível de significância foi de 0,05.

VEJA PÁGINA 415

RESULTADOS

Recorrência da TVS — A probabilidade estimada de permanecer sem recorrência da TVS foi de 0,62 em 12, 0,56 em 24 e 0,44 em 36 meses (fig. 1).

Morte Súbita — a probabilidade estimada de sua ocorrência foi de 0,0 em 12, 0,04 em 24 e 0,11 em 36 meses (fig. 1).

Morte Cardíaca — A probabilidade estimada foi de 0,04 em 12, 0,11 em 24 e 0,18 em 36 meses (fig. 1).

Tolerância — Efeitos colaterais foram observados em 15 (42,8%) pacientes, discromia em seis (17,1%), ceratite em dois (5,7%), pneumonite em dois (5,7%), piora da CF em três (8,5%), hipotireoidismo em um (2,8%) e bradicardia sinusal severa em um (2,8%). Em seis (17,1%) casos houve suspensão da amiodarona

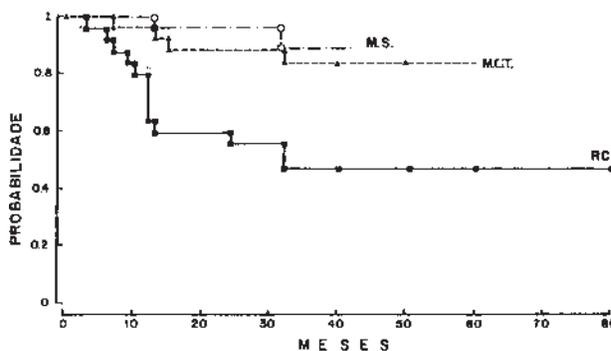


Fig. 1 — Curvas de probabilidade de permanecer sem recorrência clínica (RC), apresentar morte súbita (MS) e morte de origem cardíaca total (MCT) com uso de amiodarona ao longo do tempo em portadores de miocardiopatia chagásica crônica (MCC) e taquicardia ventricular sustentada.

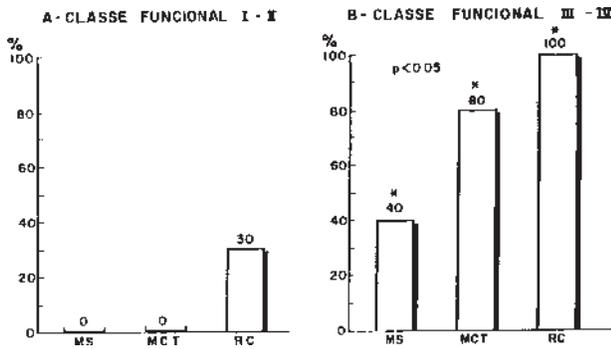


Fig. 2—Porcentagem de morte súbita (MS), morte de origem cardíaca total (MCT) e recorrência clínica (RC) em portadores de miocardiopatia chagásica crônica (MCC) e taquicardia ventricular sustentada tratados com amiodarona.

por efeitos colaterais. Ela foi definitiva em quatro por: pneumonite (dois pacientes), discromia (um paciente) e hipotireoidismo (um paciente), enquanto que em dois (5,7%) pacientes, a amiodarona foi reintroduzida por falta de outra opção. Em três casos foi implantado marcapasso definitivo para suporte terapêutico.

Todos pacientes com FE < 30% e CF igual ou maior que III (cinco casos) tiveram recorrência de TVS, havendo quadro óbitos (dois subitamente e dois por insuficiência cardíaca). Todos os pacientes em classe funcional I/II e FE > 30% sobreviveram, sendo que, nove (30%) tiveram recorrência de TVS ($x^2 = 8,75$ — $P = 0,031$) (fig. 2).

Não houve correlação entre recorrência e manifestações clínicas graves prévias à administração da amiodarona. Sete (41,1%) dos dezesseis pacientes com síncope ou ressuscitação apresentaram recorrência clínica, enquanto que oito (42,1%) dos 19 pacientes que apresentaram palpitações taquicárdicas, às vezes com sintomas pré-síncope, manifestaram recorrência clínica ($P > 0,05$).

Em relação à recorrência da TVS, não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso prévio de outras drogas antiarrítmicas (44%) e o de amiodarona (35%) ($x^2 = 0,08$ $p = 0,7817$). Os dois pacientes que apresentaram morte súbita haviam sido refratários a duas (flecainide e propafenona, e quatro (procainamida, disopiramida, mexiletina e propafenona) medicamentos.

As recorrências clínicas surgiram a partir do 3º mês, quando a média da dose administrada estava em torno de 400 mg/dia. Não houve diferença significativa na dose de manutenção entre os pacientes com (294 ± 114,87 mg/dia) e sem recorrência de TVS (331 ± 128,46 mg/dia) ($t = 1,48$ $p > 0,05$).

DISCUSSÃO

A MCC é causa comum de TVS em nosso meio. Nos últimos anos foram desenvolvidas novas técnicas de abordagem da TVS, como o estudo seriado de drogas^{15,16}, a ablação cirúrgica¹⁷ e por cateter¹⁸ do foco

de origem da taquicardia, e mais recentemente: o uso de marcapassos especiais¹⁹, em casos selecionados. Porém, estas medidas são restritas a centros especializados.

Em 1976, Rosebaum e col² apresentaram sua experiência com uso empírico de amiodarona em 253 portadores de arritmias cardíacas. Quarenta e quatro pacientes tinham TVS, 14 com MCC. Doze (85%) destes 14 pacientes permaneceram livres dos sintomas com dose média de manutenção de 600 mg/dia após período médio de 17 meses (15 dias—3 anos), com baixa (2%) incidência de efeitos colaterais limitantes.

Em 1981, Kaski e col³ apresentaram os resultados do uso de amiodarona em 23 pacientes com TVS, cinco dos quais portadores de MCC. Tiveram eficácia de 87% no grupo total, em período médio de 24 meses. Dos pacientes com MCC, um teve morte súbita após 45 meses do uso de amiodarona, tomando 400 mg/dia: outro morreu dois meses após o início da droga, de causa não cardíaca. Três pacientes restantes persistiram assintomáticos, respectivamente, após dois, dois e 14 meses de observação.

A amiodarona foi introduzida nos Estados Unidos da América apenas para pacientes com arritmias malignas, refratárias a outras formas de tratamento⁴. Dois aspectos chamaram atenção: grande variabilidade (28%—85%) na eficácia antiarrítmica e alta incidência (25%—95%) de efeitos colaterais à droga. A taxa de suspensão da amiodarona secundária à intolerância, ficou entre 7% e 22%.

Em coletânea de portadores de TVS relacionada a miocardiopatias diversas, predominando a isquêmica 6-11, 21-25, a incidência de recorrência da TVS e morte súbita, em uso de amiodarona foi, em média, 23,7% e 8,1% entre 8,6 e 12,7 meses (média de 10,35 meses) e 31,3% e 12,2% entre 14 e 22 meses (média de 17,55 meses), respectivamente.

Mais recentemente, Herre e col²⁶ mostraram a evolução clínica de 427 portadores de TVS, incluindo miocardiopatia isquêmica em 330 (77%) e dilatada em 53 (10%). A FE média do VE foi de 36 ± 14%. Antes da introdução da amiodarona, houvera ineficácia de 2,6 ± 1,2 drogas antiarrítmicas. A dose de impregnação foi de 800 mg/dia por quatro a seis semanas e a de manutenção entre 200 e 600 mg/dia. A incidência de recorrência de TVS ou de ocorrência de morte súbita do 1º ao 5º anos foi de 19%, 26%, 33%, 41% e 43%, a cada sucessão de anos, enquanto que de morte súbita foi respectivamente de 9%, 12%, 15%, 21% e 21%. Não se observaram diferenças significativas na recorrência de TVS e morte súbita quanto ao tipo de miocardiopatia, isquêmica ou dilatada.

O tratamento das TVS na MCC no Brasil, é habitualmente realizado empiricamente com amiodarona, não se dispondo de observações a longo prazo. Nossos resultados permitiram reconhecer maior incidência de TVS no 1º ano de seguimento e baixa incidência de morte súbita, embora a recorrência da TVS tenha sido freqüente. Isso pode significar que a droga pode

tornar a taquicardia mais lenta, permitir melhor tolerância clínica e possibilitar reversão da crise, embora não impeça recorrências.

Alguns trabalhos tentaram reconhecer variáveis clínicas e laboratoriais que identificassem o risco de recorrência da TVS ou morte súbita^{11, 12, 20, 26-29}. Em nosso análise, apenas o grau de disfunção ventricular teve correlação estatisticamente significativa com o insucesso do tratamento. Todos os cinco pacientes em classe funcional III/IV apresentaram recorrência clínica em período médio de 16 meses, dos quais quatro (80%) morreram em prazo máximo de 32 meses (incluindo os dois casos de morte súbita). Os trinta pacientes em classe funcional I/ II sobreviveram durante todo o período de acompanhamento clínico e exibiram menor (30% p = 0,031) incidência de recorrência.

Não foi possível estabelecer correlação entre as manifestações clínicas iniciais da TVS e a evolução clínica pós-amiodarona. Como apenas três pacientes haviam apresentado parada cardíaca previamente, sugere-se maior benignidade da TVS no grupo estudado.

Não houve diferença significativa na recorrência clínica entre os grupos refratários a outras drogas antiarrítmicas (44%) e o que recebeu amiodarona como 1ª droga (35%) (P = 0,7817). A dose média de manutenção da amiodarona de 394 ± 115 mg/dia ao final da observação nos pacientes que apresentaram recorrência, não diferiu significativamente (P > 0,05) da de 331 ± 128 mg/dia nos sem recorrência. Como não houve grupo com manutenção elevada (> 600 mg/dia), não foi possível estabelecer comparação dose-dependente.

A variabilidade de incidência de efeitos colaterais entre 24% e 95%^{3-11,21-25} deve ser atribuída a diferenças de métodos. Por exemplo, o depósito de cristais em córneas é virtualmente 100% nos pacientes submetidos a exame oftalmológico³⁰. Ao contrário, distúrbio visual provocado pelos depósitos de cristais em córneas, é ocorrência clínica infrequente, 5,7% em nosso material. Os distúrbios neuromusculares descritos em até 51% dos pacientes²¹ foram observados principalmente na fase de impregnação com altas doses de amiodarona. Não observamos, contudo, nenhum caso típico com o uso crônico da droga. A impregnação da pele, o mais frequente (17,1%) efeito colateral observado, principalmente em regiões expostas à luz solar, às vezes, provocando coloração azul acinzentada motivou suspensão definitiva da medicação em apenas um paciente, os demais retornando à amiodarona por impossibilidade de outras formas de tratamento. De modo geral a lesão regride pouco de forma lenta após a suspensão da droga.

Embora a avaliação clínica do agravamento da insuficiência cardíaca após a introdução da amiodarona possa ser difícil, devido às variações na própria evolução da miocardiopatia, observou-se mudança nítida da CF em três pacientes; dois em CF II e um em CF III. A piora da CF aconteceu durante a fase de impreg-

nação em dois casos, provocando redução da dose de amiodarona e em um paciente após aumento da droga de 600 para 800 mg devido à recorrência clínica.

Anormalidades nos níveis dos hormônios tireoideanos, em ausência de manifestações clínicas, tem sido verificadas em torno de 35% dos pacientes enquanto que exteriorização clínica de hipo ou hipertireoidismo varia entre 0 e 4%^{8, 10, 21}. Apenas uma paciente em nosso casuística apresentou quadro clínico típico de hipotireoidismo, que regrediu completamente após suspensão de amiodarona.

O efeito colateral mais temido, a pneumonite^{31, 32} tem sido relatada entre 0,5 a 10%^{11, 12, 18, 24, 34} com o uso prolongado de amiodarona com taxa de morte de 35%³³. Apenas dois (5,7%) pacientes do nosso grupo apresentaram quadro clínico de pneumonite. Destaca-se que nestes, o mapeamento com Gálio foi positivo³⁴. Em ambos, houve regressão do quadro respiratório com a suspensão da medicação.

Em conclusão, o uso empírico de amiodarona para profilaxia da TVS na MCC é opção aceitável para casos selecionados. As recorrências de TVS, em pacientes com CF I/II parecem ser melhor suportadas, permitindo as reversões. Os pacientes em CF III/IV não parecem resultar protegidos adequadamente o que portanto, desaconselha a terapêutica empírica com amiodarona.

AGRADECIMENTOS

A Silvana Dupas Deperon Galucci pelo tratamento estatístico.

REFERÊNCIAS

1. Lopes ER, Chapadeiro E, Borges MC, Caçado MA, Rocha A — Morte súbita e doença de Chagas Análise dos fatores predisponentes do óbito do chagásico crônico. Mem Inst O Cruz, 1982; 77: 255-62.
2. Rosebaum MB, Chiale PA, Halpern MS—Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. Am J Cardiol, 1976; 38:934-44
3. Kaski ZC, Girotti LA, Messuti H, Rutitzky B, Rosebaum MB — Long term management of sustained, recurrent, symptomatic ventricular tachycardia with amiodarone. Circulation, 1981; 64: 273-9.
4. Ward DE, Camm AJ, Spurrell RAJ—Clinical antiarrhythmic effects of amiodarone in patients with resistant paroxysmal tachycardia. B Heart J, 1980; 44: 91-5.
5. Podrid PS, Lown B—Amiodarone therapy in symptomatic, sustained refractory atrial and ventricular tachyarrhythmias. Am Heart J, 1981; 101: 374-9.
6. Heger JJ, Prystowsky EN, Zackman WM—Amiodarone: Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation- N Engl J Med, 1981;305: 539-45
7. Waxman HL, Groh WC, Marchlinski FE et al—Amiodarone for control of sustained ventricular tachyarrhythmia. Clinical and electrophysiologic effect in 51 patients. Am J Cardiol, 1982; 50: 1066-74
8. Nademanee K, Singh BN, Hendrickson J et al—Amiodarone in refractory life-threatening ventricular arrhythmias. Ann Intern Med, 1983; 577-84.
9. Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, Swederlow CD, Mason JW— Amiodarone: Clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent drug refractory arrhythmias. Circulation. 1983; 68:88-94.

10. Haffajee CI, Love JC, Canada AT, Lesko LJ, Asdourian G, Alpert SS—Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation*, 1983; 67: 1347-55.
11. Bauman JL, Berk SI, Hariman RJ et al—Amiodarone for sustained ventricular tachycardia. Efficacy, safety and factors influencing long-term outcome. *Am Heart J*. 1987; 114: 1436-44.
12. Kehoe R, Zheutlin T, Davidson C et al—Predictors of long-term response to amiodarone in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias: Comparative value of ambulatory monitoring and programmed electrical stimulation response. In Sing EN (ed.), *Control of Cardiac Arrhythmias by Lengthening Repolarization*. Mount Kisco NY, Futura Publishing Company Inc, 1988, 459.
13. Lee ET—Nonparametric methods of estimating survival function. In Lee EP—*Statistical Methods for Survival Data Analysis*, Belmont. Lifetime Learning Publications, 1980, p. 75.
14. Snedecor GW, Cochran WE—The binominal distribution. In: Iowa State University Press, ed. *Statistical Methods*, 7th ed. Ames, Iowa, 1980, p. 107.
15. Horowitz LN, Josephson ME, Farshidi, Spielman SR, Michelson EL, Greenspan AM—Recurrent sustained ventricular tachycardia. III—Role Regims. *Circulation*, 1978; 58: 986-97.
16. Graboys TB, Lown B, Podrid PJ, De Silva RS—Long-term survival of patients with malignant ventricular arrhythmia treated with antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*, 1982; 50: 437-43.
17. Horowitz LN, Harken AH, Kastor JA, Josephson MG—Ventricular resection guided by epicardial and endocardial mapping to treatment of recurrent ventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 1980; 302: 589-93.
18. Sosa E, Sealabrini MA, Rati M, Bellotti G, Pileggi F—Successful catheter ablation of the “origin” of recurrent ventricular tachycardia in chronic chagasic heart disease. *J Eleetrophysiol*, 1987; 1: 58-61.
19. Mirowki M, Reid PR, Mower MM—Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med*. 1980; 303: 322-24.
20. Horowitz LN, Greenspan AM, Scott R et al—Usefulness of electrophysiologic testing in evaluation of amiodarone therapy for sustained ventricular tachyarrhythmias associated with coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 1985;55: 367-71.
21. Greene HL, Graham EL, Wenner JA—Toxic and therapeutic effect of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 2: 1114-28.
22. Morady F, Suave MJ, Malone—Long-term toxicity of high dose amiodarone therapy for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Am J Cardiol*, 1983; 52: 975-9.
23. Waxman HL—The efficacy of amiodarone for ventricular arrhythmias cannot be predicted with clinical electrophysiological studies. *Int J Cardiol*. 1983; 3: 76-80
24. Naccarelli GV, Fineberg NS, Zipes DP—Amiodarone: Risk factors for recurrences of symptomatic ventricular tachycardia identified at electrophysiologic study. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 6: 814-21.
25. Veltri EP, Reid PR, Platia E—Results of late programmed electrical stimulation and long term electrophysiologic effect of amiodarone therapy in patients with refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 375-9.
26. Herre JM, Sauve MS, Malone P et al—Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 13: 442-9.
27. McGovern B, Garan H, Maleocoff RF et al—Long-term clinical outcome of ventricular tachycardia or fibrillation treated with amiodarone. *Am J Cardiol*, 1984; 53: 1558-68.
28. Marchlinski FE, Buxton AK, Flores BT, Doherty JU, Wasman HL, Josephson Me—Value of holter monitoring identification risk for sustained ventricular arrhythmia recurrence on amiodarone. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 709-12.
29. Di Carlo LA, Morady F, Saure MJ et al—Cardiac arrest and sudden death in patients treated with amiodarone for sustained ventricular tachycardia on ventricular fibrillation: Risk stratification based on clinical variables. *Am J Cardiol*, 1985 55: 372 4.
30. Haffajee EL, Lore JC, Alpert G—Efficacy and safety of long-term amiodarone in treatment of cardiac arrhythmias: Dosage experience. *Am Heart J*. 1983; 106: 935-43.
31. Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M—Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J*. 1980: 100: 412-3.
32. Sobol SM, Ralcit L—Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with amiodarone treatment. A possible complication of a new antiarrhythmic drug. *Circulation*, 1982; 65: 819-24.
33. Rakita K, Mostow ND—Side effect profile of amiodarone and approaches to optimal dosing. In Sing EN, (ed) *Control of Cardiac Arrhythmias by Lengthening Depolarization*. Mont Kisco NY, Futura Publishing Company Inc. 1988, 509.
34. Van Roolz WJ, Vander-Meer SC, Van Royen EA—Pulmonary gallium-67 uptake in amiodarone pneumonitis. *J Nucl Med*. 1984: 25: 211-5.