

Antiarrítmicos

Carlos Alberto de Souza Martins, TSA¹

Martins CAS - Antiarrhythmics

Key Words: PHARMACOLOGY: antiarrhythmics

O coração é uma bomba aspirante - premente que exerce sua atividade em toda a plenitude, graças a um arranjo harmonioso entre os eventos elétricos gerados a partir de correntes iônicas e sua condução pelo tecido especializado até a intimidade do miocárdio contrátil.

Mantida essa harmonia, é possível ao órgão centro do sistema cardiovascular receber sangue em seu átrio direito, oriundo do corpo, com baixa saturação de hemoglobina, fazê-lo passar através da válvula tricúspide até o ventrículo direito, bombeá-lo para os pulmões onde sofre aeração, retornando ao átrio esquerdo com saturação adequada, passando ao ventrículo esquerdo de onde é expulso para suprimir as necessidades orgânicas de oxigênio e nutrientes. Quando há um distúrbio no ritmo cardíaco, suficiente para alterar a seqüência normal de ativação das câmaras, faz-se necessário o uso de drogas, que na grande maioria dos casos, não são capazes de restaurar o funcionamento às condições de plena normalidade, possibilitando, no entanto, uma melhora da capacidade funcional do órgão. O conhecimento do mecanismo de ação das drogas mais comuns facilita sua indicação quando necessária.

NOÇÕES DE ELETROFISIOLOGIA

A seqüência normal de ativação do coração começa com a despolarização dos tecidos do nó sino-atrial, redundando num potencial de ação conduzido através do tecido atrial especializado e que atinge o nó átrio-ventricular (AV). Neste ponto há um retardo, após o que, o potencial de ação, seguindo pelo feixe de His e seus ramos, atinge as fibras terminais de Purkinje. Estas encontram-se em con-

tato direto com o miocárdio ventricular, onde ocorre a característica resposta contrátil.

- Potenciais de Ação Cardíacos

Quando a despolarização de uma célula atinge um determinado limiar, ocorre como consequência o aparecimento de um potencial de ação, que é conduzido e transmitido às células adjacentes, de forma imediata.

No caso do tecido cardíaco, tem sido descrito dois tipos diferentes de potenciais de ação (PA). O chamado potencial de ação rápido, mais freqüente e característico da maioria das células atriais, ventriculares e fibras de Purkinje. Nesse tipo de potencial são observadas 5 fases. O outro, chamado de lento, típico das células marca-passo (nó sino atrial e átrio-ventricular) e marca-passo latentes. Nesse caso, chama atenção uma fase 4, instável pela presença de despolarização diastólica e a ausência da fase 1.

Os agentes antiarrítmicos modificam os dois tipos de potenciais de forma previsível.

- Potencial de Repouso

Uma célula em repouso apresenta-se polarizada ou seja, há uma diferença de potencial entre o interstício e o citoplasma celular, comportando-se a membrana como um capacitor. Essa diferença de potencial em repouso é o resultado do funcionamento da bomba de Na^+ e K^+ aliada à baixa condutância da membrana ao Na^+ . Graças a isto, criam-se gradientes químicos e/ou eletroquímicos aos íons Na^+ e K^+ . A tendência do Na^+ de entrar na célula é contrabalançada pela baixa condutância da membrana em repouso e ao funcionamento da bomba de Na^+ e K^+ . A tendência do K^+ de seguir seu gradiente químico, abandonando a célula, é contrabalançada pela presença de cargas elétricas negativas, principalmente proteínas, existentes em seu interior, e pela saída desse íon, devido a aumentada condutância da membrana que, por sua positividade acaba gerando um campo elétrico que lhe é antagônico. No final observa-se uma predominância de íons K^+ (150 mM/L)

¹ Professor Adjunto de Farmacologia da UFMA, Anestesiologista da Clínica São Marcos - São Luiz - MA

Correspondência para Carlos Alberto de Souza Martins
Av Grande Oriente Qd 36 - C.27 - Renascença
65075-180 São Luís - MA

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

no interior da célula e de íons Na^+ (140 mM/L) no interstício celular mantendo uma diferença de potencial no músculo cardíaco de -90 mV (potencial de repouso).

- Forma dos Potenciais e Íons Envolvidos

A simples observação do registro de potenciais obtidos de diferentes regiões do coração permite distinguir as diferenças quanto a forma daqueles oriundos de tecido especializado, com função de marca-passo (nó sino-atrial e átrio-ventricular), em relação aos demais.

A forma que aparece nos registros obtidos de células miocárdicas depende da magnitude da corrente predominante em cada momento e dos íons que lhes dão origem.

Assim é que a fase zero (0) é devida a um súbito aumento da condutância ao íon Na^+ . Esse íon entra na célula nessa fase, através de canais rápidos dependentes de voltagem, específicos, que se abrem em torno de -60 mV (limiar de excitabilidade) e permanecem abertos por cerca de um milissegundo. Estes canais apresentam-se em três estados distintos: repouso, aberto, inativado e são controlado por dois portões: de ativação (portão M) - abre-se quando o limiar de excitabilidade celular é atingido (-60 mV) e deixa entrar o Na^+ ; o de inativação (portão H) encontra-se aberto quando a célula está em repouso, fecha-se em potenciais mais positivos e sua abertura ocorrerá quando a repolarização fizer retornar o potencial a seu valor de repouso.

Então, quanto maior for a negatividade da célula, maior será a disponibilidade de canais de Na^+ para abertura do portão de ativação e, conseqüentemente, maior será a velocidade de entrada da corrente despolarizante de Na^+ , levando a inversão do potencial da célula que passará a ser positivo em relação ao exterior em cerca de 40 mV. A velocidade de ascensão da fase zero (V_{max}) medida pelo dv/dt é dependente da negatividade intracelular, visto que, quanto maior a negatividade, maior será V_{max} e mais rapidamente o impulso será conduzido. A isso se chama de responsividade da membrana.

A fase 1, que se segue, é devida a inativação da corrente de Na^+ e a repolarização rápida e limitada, depende da saída de K^+ .

A fase 2 interrompe a repolarização rápida e é devida a entrada de Ca^{++} pelos canais dependentes de voltagem, mantendo um platô característico desse tipo de PA.

A fase 3 é devida a saída de K^+ da célula e é chamada de repolarização rápida.

A fase 4 é diferente para as células que

exibem automatismo (despolarizam) durante a diástole, chamadas de marca-passo, como os nódulos SA e AV. Nessas células ocorre uma entrada de Ca^{++} e Na^+ , aliada à uma diminuição de velocidade de saída de K^+ , reduzindo o potencial, até o limiar de excitação e início da nova fase zero. Como o nódulo sino-atrial é quem atinge mais rapidamente o limiar de excitação, é ele quem comanda o ritmo cardíaco.

Nos potenciais de despolarização lenta, a fase zero parece ser devida à entrada de Ca^{++} . A velocidade de condução, que como se sabe é dependente de V_{max} , será mais lenta. As fases 1 e 2 não são nítidas e a fase 3 é dependente da saída de K^+ (repolarização).

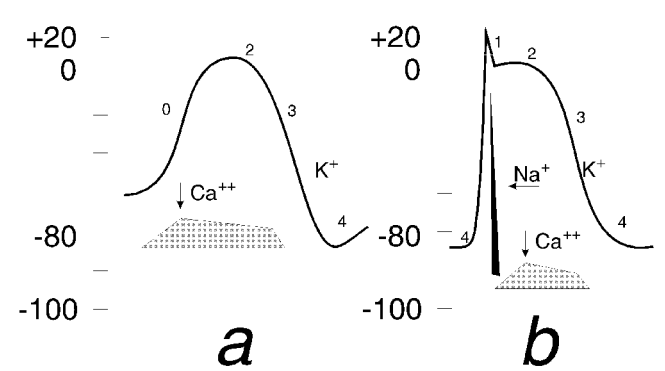


Fig 1 - a) potencial de despolarização lenta e b) potencial de despolarização rápida.

Pode-se depreender do que foi explicado acima, que em dado momento a onda de excitação pode encontrar células com potenciais de repouso distintos (mais ou menos despolarizadas) e sabendo-se:

- 1- Quanto mais negativo for o potencial, maior a disponibilidade para abertura de canais de Na^+ .
- 2- A magnitude de corrente despolarizante de Na^+ depende dessa disponibilidade.
- 3- A velocidade de condução é diretamente proporcional a velocidade de ascensão da fase zero (V_{max}).

Pode-se concluir ser possível a um impulso originado no marca-passo sinusal chegar ao músculo ventricular em tempos diferentes, segundo a velocidade de condução.

Durante a fase zero 1, 2, e parte inicial da fase 3 a célula não responde a estímulos mesmo supra-liminares. É o período refratário absoluto (PRA). Na parte terminal da fase 3 um estímulo

supra-limiar é capaz de provocar resposta. É o chamado período refratário relativo. Dentro do período refratário relativo encontra-se o período efetivo (PRE), que é o menor espaço entre dois impulsos propagados.

MECANISMOS RESPONSÁVEIS PELA ARRITMIAS

I- Anormalidade na Geração de Impulsos

Automaticidade Normal Alterada - O tecido automático normal do coração (nódulo sinusal, AV, sistema His-Purkinje) ou latente (tratos internodais, fibras situadas próximas ao óstio do seio coronário) gera o impulso com frequência alterada.

Automaticidade Anormal - Ocorre quando células não automáticas (músculo atrial e ventricular) tem seu potencial de repouso reduzido (-60 mV) facilitando o aparecimento de despolarização diastólica espontânea, e deflagração automática.

Atividade Deflagrada - Geração de impulsos por pós-despolarização precoce ou tardia, que alcançam o limiar, também em células não automáticas (atriais e ventriculares). Chama-se de precoce quando a despolarização acontece antes que ocorra a repolarização ao estímulo anterior. É dita retardada quando a despolarização ocorre após a repolarização ter ocorrido totalmente. Estas alterações são correntemente induzidas pelos digitálicos.

II - Anormalidade na Condução do Impulso

Alteração da Resposta Rápida - Acontece quando o potencial de repouso é reduzido para valores inferiores a -60 mV. Em potencial de repouso de -50 mV o canal de Na^+ encontra-se inativado, a entrada de Na^+ não ocorre e a resposta rápida não acontece. A alteração da resposta rápida e a condução lenta permitem o aparecimento de reentrada.

- Grupo I A

Quinidina - Usada freqüentemente para evitar recaídas de fibrilação atrial ou para suprimir contrações ventriculares prematuras. É efetiva no tratamento agudo e crônico das taquiarritmias supraventriculares. Devido a ação anticolinérgica, pode causar aumento paradoxal da frequência ventricular em pacientes portadores de flutter-fibrilação atrial. Nestes casos é comum a associação com os digitálicos. É interessante frisar, no entanto, que a quinidina desloca a digoxina dos locais de ligação no tecido cardíaco e no

músculo esquelético obrigando uma redução da dose do cardiotônico em cerca de 50%.

Farmacocinética - O sulfato de quinidina é rapidamente absorvido após administração oral, atingindo o pico de concentração plasmática entre 60 e 90 minutos. A injeção endovenosa deve ser evitada devido a ação bloqueadores α -adrenérgica que a droga possui e que tem como consequência uma queda na resistência periférica. Cerca de 80 a 90% liga-se à albumina, é hidroxilada no fígado (metabólitos inativos) e excretada na urina sendo 20% na forma inalterada.

Farmacodinâmica - Bloqueio da corrente rápida de sódio, diminuição da ascensão da fase 0 do potencial de ação (PA) cardíaco, prolongamento do período refratário efetivo, retardo da condução; diminui a despolarização espontânea - Fase 4; diminui a responsividade da membrana (elevação do limiar de excitabilidade) em maior intensidade na hipercalemia.

Efeitos Antiarrítmicos - Deprime a automaticidade normal sendo pouco efetiva na automaticidade anormal; abole as arritmias por reentrada ao converter um bloqueio unidirecional em bi-direcional.

Efeitos no Eletrocardiograma - Alonga o P-R, QRS e Q-T. O alongamento Q-T é devido à repolarização lenta dos ventrículos. Quando muito aumentada é sinal de toxicidade e pode facilitar o aparecimento de arritmia que pode terminar em fibrilação ventricular.

Efeitos Cardiovasculares e Hemodinâmicos - Possui um efeito inotrópico negativo, de pequena intensidade. Pode causar hipotensão pelo efeito bloqueador α -adrenérgico. Ação semelhante a da atropina, favorece o aparecimento de taquicardia, principalmente em doses baixas.

Contra-Indicações - O bloqueio de terceiro grau contra-indica o uso de quinidina porque a depressão da automaticidade por ação no marca-passo nodal ou ventricular alternativo causará assistolia. Não deve ser usada em presença de Insuficiência Cardíaca Congestiva. Em miastênico pode haver piora do quadro, em resposta à diminuição da liberação de acetilcolina com o uso de quinidina.

Procainamida - É o resultado de pesquisas que visavam tornar a procaína, um anestésico local, menos susceptível a destruição pela colinesterase plasmática. Seu perfil antiarrítmico é em tudo semelhante ao da quinidina, tornando-se, porém, droga de escolha quando a via endovenosa se impõe.

Classificação das Drogas Antiarrítmicas Segundo o Mecanismo de Ação.

Grupo		Drogas
	Bloqueio dos Canais de Na⁺	
I - A	Depressão moderada da fase zero	Quinidina
	Retardo moderado da condução	Procainamida
	Prolongamento da repolarização	Disopiramida
I - B	Depressão mínima da fase zero	Lidocaína
	Retardamento mínimo da condução	Fenitoína
	Encurtamento da repolarização	Mexiletina
I - C	Depressão pronunciada da fase zero	Encainida
	Retardamento pronunciado da condução	Lorcainida
	Interfere pouco com a repolarização	Flecainida
II	Bloqueio β-adrenérgico	Propranolol e similares
III	Prolongamento da Repolarização	Amiodarona e Bretílio
IV	Bloqueio dos Canais de Cálcio	Diltiazem e Verapamil

O uso prolongado é, no entanto, prejudicado pelo aparecimento de uma síndrome semelhante ao Lupus Eritematoso Sistêmico.

Farmacocinética - É bem absorvida após administração oral, atingindo o pico de concentração plasmática em 45 a 75 minutos. A via endovenosa é utilizada com frequência, portanto sua ação bloqueadora α -adrenérgica é bem menor do que a da quinidina, havendo um menor risco de hipotensão. É metabolizada no fígado por acetilação, dando origem a N-acetil procainamida (NAPA). A velocidade de acetilação permite distinguir a população em dois grupos: acetiladores rápidos e lentos. Nos acetiladores rápidos, a formação de NAPA em elevadas concentrações excede a do composto original. Esse metabólito da procainamida, ao contrário desta, tem pequeno efeito sobre a velocidade de ascensão da fase zero (V max) das fibras de Purkinje, prolongando a repolarização e potencial de ação. Dessa forma, por ser considerado como antiarrítmico do Grupo III. O NAPA possui meia-vida de eliminação maior do que a da procainamida, sendo excretada primariamente pelos rins.

Farmacodinâmica - Os efeitos antiarrítmicos e eletrocardiográficos se assemelham aos da quinidina.

Efeitos Cardiovascular e Hemodinâmico - São comparáveis aos da quinidina senso a vasodilatação menos acentuada e a depressão do inotropismo mais intensa, quando a via endovenosa é utilizada.

Contra-Indicações - Bloqueio de terceiro grau, na miastenia gravis e em pacientes que apresentem hipersensibilidade à procaina.

Disopiramida - Pertence à mesma classe dos anteriormente estudados, apresentando características farmacológicas semelhante às daquelas drogas. Chama a atenção o efeito inotrópico negativo pronunciado e uma ação vasoconstritora que aumenta a pós-carga. Esta última não é observada com a quinidina e a procainamida. É usada somente por via oral, atingindo pico plasmático entre 1 a 2 horas. Liga-se pouco às proteínas plasmáticas (15%). O metabolismo hepático produz pelo menos um composto ativo que é bem menos ativo do que o original. Cerca de 50% da droga é eliminada inalterada pelos rins. Sua ação anticolinérgica é bem mais intensa do que a vista com os demais membros do grupo.

- Grupo I B

Lidocaína - É um anestésico local, usado pela primeira vez como antiarrítmico em 1950, sendo hoje o principal recurso no tratamento de arritmias ventriculares que ameaçam a vida. Sua vantagem, quando comparada à quinidina e a procainamida, é devida a um mais rápido início e desaparecimento de efeitos, permitindo adequar, momento a momento, a velocidade de infusão necessária ao tratamento antiarrítmico.

Farmacocinética - A biodisponibilidade após a ingestão oral é pequena devido ao efeito 1ª passagem (metabolização hepática). A via normalmente utilizada é a endovenosa. Esse composto possui um meia-vida de distribuição em torno de 20 minutos sendo a de eliminação de 2 horas. O equilíbrio dinâmico é atingido entre 5 a 7 horas. Cerca de 70% da lidocaína liga-se à $\alpha 1$ glicoproteína ácida.

Farmacodinâmica - Deprime a maneira pouco acentuada a fase zero, interferindo, por conseguinte, muito pouco na velocidade de condução. Encurta a repolarização.

Efeitos Antiarrítmicos - Reduz a duração do potencial de ação (PA); o período refratário efetivo é também reduzido. É preciso atentar para o fato de que a redução no PA é maior do que a observada no período refratário efetivo (PRE), tendo-se no final um alongamento do PRE em relação a duração do potencial de ação. Em outras palavras, há a repolarização do tecido mais refratariedade contínua, provavelmente devida à ligação da droga aos canais de Na^+ no estado aberto e/ou inativado, alterando a velocidade de retorno ao estado de repouso.

As ações no PA são menos intensas no tecido atrial. Ao contrário das drogas do grupo IA, a lidocaína suprime a automaticidade anormal em condições de intoxicação digitalica.

Abole a reentrada ventricular por mecanismo similar ao da quinidina. O retardo na condução é muito mais intenso em tecidos doentes (hipóxicos, isquêmicos) com células despolarizadas (potencial de repouso menos negativo) e com alta frequência de estimulação (efeito dependente do uso ou frequência).

Efeitos no Eletrocardiograma - Os efeitos são mínimos, sendo visto esporadicamente um encurtamento no intervalo Q-T, às custas da ação na repolarização.

Efeitos Hemodinâmicos - Nas doses usuais não há alteração da função ventricular esquerda, não se observando interferência na função autonômica.

Efeitos Adversos - As concentrações terapêuticas variam em torno de 1 a 5 $\mu\text{g/ml}$. Com níveis plasmáticos acima de 5 $\mu\text{g/ml}$ podem ser observados: sonolência, abalos musculares, parestesias, distúrbios da fala, vertigem, zumbidos e desorientação. Níveis de 9 $\mu\text{g/ml}$ ou acima, estão associados a convulsões e parada respiratória. Os níveis tóxicos podem causar bradicardia severa, parada sinusal e bloqueio átrio-ventricular (BAV). O uso concomitante de cimetidina eleva os níveis plasmáticos de lidocaína.

Contra-Indicações - Disfunção hepática severa, história prévia de convulsões tipo grande mal com uso anterior da droga; presença de BAV de 2º ou 3º grau.

Uso Clínico - É usada quase que exclusivamente no tratamento de arritmias ventriculares. É ineficaz em arritmias supraventriculares.

Em pacientes infartados controla as arritmias

e previne o aparecimento de fibrilação ventricular com relativa segurança por causa da ausência de efeitos hemodinâmicos potentes.

- Grupo I C

Flecainida - É um anestésico local fluorinado, análogo da procainamida, eficaz em suprimir arritmias ventriculares não sustentadas em pacientes com função ventricular esquerda normal ou pouco comprometida. O uso crônico no tratamento de arritmias ventriculares que se seguem ao infarto agudo do miocárdio está relacionado ao aumento da incidência de morte súbita. Devido as alterações observadas no eletrocardiograma, acredita-se que diferentemente da procainamida, a flecainida determina um bloqueio de condução do impulso nervoso nas regiões infra-nodal e átrio-ventricular.

Parece deprimir a função do nódulo sinusal de forma similar aos bloqueadores de entrada de Ca^{++} .

Farmacocinética - Possui meia-vida longa, 16 a 20 horas, após administração oral; sofre biotransformação mínima, dando lugar a metabólito inativo.

Farmacodinâmica - Bloqueio dos canais de Na^+ , com depressão acentuada da fase zero, depressão acentuada da condução, afeta pouco a repolarização celular.

Efeitos Antiarrítmicos - Deprime V max nas células miocárdicas (atriais e ventriculares) e na fibra de Purkinje. Reduz a automaticidade por elevar o potencial limiar mais do que por interferir na velocidade de inclinação da despolarização diastólica.

Efeitos no Eletrocardiograma - A flecainida aumenta: Q-R, QRS e Q-T de maneira dose dependente.

Efeitos Hemodinâmicos - Possui efeito inotrópico negativo, pouco pronunciado. Não parece alterar a pressão arterial.

Efeitos Adversos - Tem um potencial arritmogênico e em corações insuficientes em recuperação de infarto do miocárdio, seu uso deve ser feito com cautela.

Contra-Indicações - Pacientes com baixa de ejeção; com doença no nódulo sinusal; com bloqueio átrio-ventricular.

Encainida - A farmacologia da encainida se assemelha a da flecainida. Ocorrem dois metabólitos potentes com perfis farmacocinéticos distintos, e que são responsáveis pelo efeito antiarrítmico na maioria dos pacientes.

Propafenona - Esta droga é quase completamente absorvida por via oral sendo sua biodisponibilidade afetada pela intensa metabolização hepática (efeito 1ª passagem). Atinge pico de concentração plasmática em aproximadamente 3 horas. Cerca de 97% liga-se a $\alpha 1$ - glicoproteína ácida. Dos metabólitos (cerca de 11), pelo menos dois apresentam ação farmacológica e efeitos semelhantes ao da droga primária. A semelhança da flecainida e encainida, retarda acentuadamente a condução em todo o tecido cardíaco. Exerce pouco efeito na automaticidade sinusal.

- Grupo II

São drogas que inibem o efeito da estimulação simpática do coração, agindo nos receptores beta. Costuma-se fazer uma diferença na afinidade destas drogas pelos dois diferentes tipos de receptores beta: $\beta 1$ -cardíaco e $\beta 2$ -músculo liso bronquial e vascular. É importante ter em mente, no entanto, que em doses elevadas ambos os receptores são bloqueados. O protótipo desse grupo de substância é o propranolol.

Farmacocinética - É bem absorvido após a ingestão, porém sua biodisponibilidade é reduzida em 25% devido a extensa metabolização hepática.

A via endovenosa é a preferida nas urgências, a dose utilizada é de 5 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ num total de 1 a 3 mg. A concentração terapêutica varia amplamente, de acordo com o tipo de arritmias, entre 20 a 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

A meia-vida de eliminação é de 2 a 4 horas.

Farmacodinâmica - Bloqueio dos receptores $\beta 1$ com inibição da ação simpática; aumento da condutância ao K^+ (corrente repolarizante) e em doses elevadas, depressão da corrente de Na^+ (ação anestésica local).

Efeitos Antiarrítmicos - Diminui a velocidade de inclinação da fase 4 (despolarização diastólica) no nódulo sinusal e fibra de Purkinje, principalmente quando há predomínio simpático, endógeno ou exógeno (drogas). A velocidade de condução átrio-ventricular é deprimida pelo propranolol e o período refratário efetivo é alongado. As arritmias devidas a atividade deflagrada tipo pós-despolarizações tardias, melhoram com seu uso. Em doses elevadas possui ações do tipo das da quinidina (ação anestésica local).

Efeitos no Eletrocardiograma - O intervalo P-R é prolongado, o Q-T é encurtado mas o QRS é alterado somente em concentrações ele-

vadas.

Efeitos Hemodinâmicos - Ocorre bradicardia, inotropismo negativo, diminuição de débito cardíaco, elevação de resistência vascular periférica devido ao bloqueio de receptores $\beta 2$ e compensação simpática reflexa que estimula receptores α vasculares.

Efeitos Adversos - Indução de falência ventricular em pacientes com função dependente da atividade simpática aumentada.

Brondoespasmos. Hipoglicemia devido ao bloqueio da glicogenólise muscular.

Uso Clínico - Taquiarritmias supraventriculares, despolarizações ventriculares prematuras. Arritmias ventriculares devidas ao exercício, ansiedade, feocromocitoma e tireotoxicose. Arritmias induzidas pelos anestésicos inalatórios que sensibilizam o miocárdio às catecolaminas.

- Grupo III

Drogas que prolongam a repolarização

Bretílio - Um composto benzilamônico, usado no início com a perspectiva de tratar hipertensão arterial. Ocorre que sua baixa biodisponibilidade por via oral e o desenvolvimento de tolerância levaram ao abandono desta droga como anti-hipertensivo.

Farmacocinética - Absorção precária após a ingestão oral, é excretada inalterada pela urina.

Farmacodinâmica - Prolonga a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo (PRE) das fibras de Purkinje e músculo ventricular. Libera a epinefrina dos terminais simpáticos, o que gera um aumento do automatismo em tecido nodal e fibras de Purkinje.

Efeitos no Eletrocardiograma - Prolonga o intervalo Q-T.

Efeitos Hemodinâmicos - Devido a sua ação no terminal adrenérgico ocorre um discreto aumento na frequência e na pressão arterial no início do tratamento. O uso prolongado vai provocar depleção do transmissor à semelhança da guanetidina.

Efeitos Adversos - Modificação da função adrenérgica. A injeção endovenosa rápida pode causar hipotensão severa, pela diminuição da resistência periférica.

Uso Clínico - É reservado para uso em arritmias ventriculares, especialmente taquicardia ventricular, que não respondem ao uso de procainamida, lidocaína ou corrente direta.

Amiodarona - É um derivado benzofurano, estruturalmente similar ao hormônio tireoidiano. Possui ações semelhantes às do bretílio no

músculo ventricular e fibras de Purkinje, atuando ainda no músculo atrial e células nodais.

Farmacocinética - A absorção por via oral é deficiente com biodisponibilidade de 45%. O pico de concentração plasmática ocorre por volta de 5 ou 6 horas após a dose oral. Liga-se muito aos tecidos periféricos, sendo metabolizada lentamente no fígado. Sua meia-vida de eliminação é de 25 a 60 dias.

Farmacodinâmica - É complexa, possuindo ações do grupo I, II, III e IV. Atua principalmente prolongando a duração do PA e da refratariedade no tecido cardíaco especializado (nódulo e sistema de condução) e não especializado (músculo).

Bloqueia de forma não competitiva os receptores adrenérgicos α e β . Bloqueia os canais de cálcio. Devido a seu elevado conteúdo em iodo exerce ação antitireoide que pode ter efeito antiarrítmico.

Efeitos no Eletrocardiograma - Causa aumento do intervalo P-R, Q-T e do QRS. Pode ocorrer bradicardia sinusal.

Efeitos Hemodinâmicos - Vasodilatação periférica e efeito antianginoso eficaz. Deprime de forma pouco acentuada o inotropismo cardíaco.

Efeitos Adversos - Microdepósitos corneários assintomáticos tem sido descritos em quase todos os pacientes fazendo uso do fármaco. Neuropatia periférica e hipotireoidismo. Fotossensibilidade e coloração acinzentada da pele.

Fibrose pulmonar ocorre em 15% dos pacientes constituindo-se no efeito adverso mais temível.

Contra-Indicações - Em pneumopatas, hepatopatas e em pacientes com função ventricular deficiente seu uso deve ser criterioso.

Uso Clínico - Poderia ser usada em tratamento de praticamente todas as arritmias cardíacas, não fora seu elevado potencial tóxico.

Dessa maneira, seu uso restringe-se ao tratamento agudo das arritmias que ameaçam a vida, se não revertidas imediatamente.

- Grupo IV

Os fármacos pertencentes a este grupo são utilizados como antiarrítmicos devido a sua propriedade bloqueadora dos canais de cálcio. No que diz respeito a esse efeito destacam-se o verapamil e diltiazem.

Farmacocinética - Boa absorção por via oral, mas a biodisponibilidade é prejudicada pelo efeito 1ª passagem. O pico plasmático ocorre em torno dos 30 minutos.

Cerca de 70 a 99% liga-se às proteínas plasmáticas e possuem meia-vida de 1,3 a 5 horas. O metabolismo hepático produz metabólitos ativos.

Farmacodinâmica - Os canais de Ca^{++} são ativados por voltagem (seletivos): T, L e N ou pelo acoplamento de uma substância agonista. Como consequência há um aumento da condutância ao Ca^{++} que entra na célula segundo seu gradiente de concentração.

Os fármacos antiarrítmicos do grupo IV agem bloqueando os canais L, que participam no acoplamento excitação contração na fase zero do potencial de ação dos nódulos sinusal e átrio-ventricular.

Efeitos Antiarrítmicos - Retardo na condução no nódulo átrio-ventricular, prolongamento do período efetivo (PRE). Depressão da despolarização diastólica.

Efeitos no Eletrocardiograma - Aumentam o intervalo P-R.

Efeitos Hemodinâmicos - Diminuição da resistência vascular periférica, aumento do fluxo coronário e efeito inotrópico negativo. Diminuição da pressão arterial.

Efeitos Adversos - Menos de 1% dos pacientes podem apresentar respostas adversas que ameaçam a vida, como hipotensão severa, bradicardia/assistolia.

Uso Clínico - Droga de escolha no tratamento da taquicardia supraventricular paroxística, devido à reentrada, na região do nódulo átrio-ventricular ou condução anormal (síndrome de Wolf-Parkinson White).

Resumo Farmacocinética das Principais Drogas de Cada Grupo

Droga	Biodisponibilidade Oral (%)	Vd (L/kg)	Ligação Protéica (%)	$t_{1/2}$	Faixa Terapêutica
Quinidina	70 a 75	2,0 a 3,0	75 a 90	4,0 - 8 h	2-6 μ g/ml
Procainamida	75 a 95	1,5 a 2,5	15 a 25	2,0 - 4 h	4-10 μ g/ml
Lidocaina	—	1,0 a 2,0	65 a 75	0,3 - 2 h	1,5-5 μ g/ml
Fenitoina	variável	0,5 a 1,0	90	18,0 - 36 h	10-20 μ g/ml
Flecainida	95	9,0	50	14,0 - 50 h	20-1000 ng/ml
Propranolol	25 a 50	3,0 a 4,0	85 a 95	3,0 - 6 h	50-100 ng/ml
Bretílio	15 a 30	56,0	< 10	6,0 - 10 h	0,5-1,5 μ g/ml
Amiodorona	20 a 50	muito grande	provavelmente alta	20,0 - 50 dias	0,5-3 μ g/ml

Resumo dos Efeitos Eletrofisiológicos e Hemodinâmicos

Droga	Automatismo	DPA	PRE	QRS	Efeitos Hemodinâmicos
Quinidina	-	+	+	+	Inotropismo negativo Vasodilatação Hipotensão
Procainamida	-	+	0,+	+	Inotropismo negativo Vasodilatação Hipotensão
Lidocaína	-	-	+	0	Não interfere no inotropismo
Fenitoina	-	-	0,-	0	Hipotensão Altera frequência cardíaca
Flecainida	-	-	0	+	Arritmias Dor no tórax
Propranolol	0,-	0,-	0,+	0	Inotropismo negativo Hipotensão
Bretílio	0,+	+	0	0	Hipotensão
Amiodorona	-	+	+	0	Não interfere no inotropismo Hipotensão Aumento do fluxo coronário
Verapamil	-		+	0	Inotropismo negativo Vasodilatação Hipotensão

DPA= Duração do Potencial de Ação; PRE= Período Refratário Efetivo; -= diminui; += aumenta; 0=não altera

Drogas Úteis no Manuseio de Arritmias Perioperatórias

Droga	Indicações
Atropina B= 0,4 - 1,0 mg (até 2,0 mg)	Bradicardia sinusal, batimento de escape Bloqueios de 1 ^o e 2 ^o grau
Quinidina B= 5-10 mg durante 2-3 minutos I= 5 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	Arritmias atriais e ventriculares
Procainamida B= 25-50 mg durante 1 minuto I= 6-13 mg.kg ⁻¹ ; 0,5 mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	Arritmias atriais e ventriculares
Lidocaína B= 1,0-2,0 mg.kg ⁻¹ I= 10-50 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	Arritmias ventriculares
Fenitoina B= 50-100 mg cada 5 minutos máxima de 1000 mg I= 25-50 m.min ⁻¹ máxima de 1000 mg	Arritmias atriais e ventriculares por digital
Propranolol B= 0,25-0,5 mg cada 5/10 minutos até 0,15-0,2 mg/kg	Arritmias por estimulação simpática
Bretílio B= 5-10 mg.kg ⁻¹ I= 1-2 mg/min ⁻¹	Taquicardia ventricular renetente ameaçando a vida
Verapamil B= 5-10 mg durante 1-2 minutos I= 5 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	Taquicardia paroxística supraventricular. Flutter/Fibrilação atrial

B= Bolus; I= Infusão

Martins CAS - Antirrítmicos

Unitermos: COMPLICAÇÕES: arritmia;
FARMACOLOGIA: antiarrítmicos

REFERÊNCIAS

- Atlee JL - Management of perioperative dysrhythmias, em Nunn JF, Utting JE, Brown Jr BE - General Anaesthesia - 5ª edição, London Butterworth and Co, 1989; 609-634.
- Bigger Jr JT, Hoffman BF - Antiarrhythmic Drugs, em Goodman and Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eighth Edition, New York, Pergamon Press, 1990; 840-870.
- Lathers CM, O'Rourke DK - Antiarrhythmic Agents, em Smith and Raymond - Textbook of Pharmacology, First Edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 1992; 505-552.
- Stoelting RK - Cardiac Antidysrhythmic Drugs, em Stoelting RK - Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, Second Edition, Philadelphia, JB Lippincot Co, 1989; 340-351.