

MÁRIO SÉRGIO JULIO CERCI

Estudo Comparativo da Ação da Lidocaína, Propafenona e Amiodarona em Arritmias Induzidas por Ligadura de Coronária em Cães.

Tese apresentada na conclusão do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia, nível de Mestrado, da Universidade Federal do Paraná.

CURITIBA
1985

À minha esposa Maria Mercedes,
e aos meus filhos Claudia Caroline,
Rodrigo e Juliano, pela abnegação e
compreensão que demonstraram duran-
te a realização deste trabalho.

Aos meus pais, Alcindo e Odete,
minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

À CAPES (Coordenação do Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior), pela bolsa concedida durante um ano;

Ao Professor Dr. JOÃO CARLOS DE MACEDO BURGER, pela ajuda desinteressada na coleta de dados;

Ao Professor Dr. GASTÃO PEREIRA DA CUNHA, pelo incentivo e perseverança na conclusão deste trabalho;

Ao Professor Dr. HÉLIO GERMINIANI, pela segura orientação;

Aos Professores ZÉLIA MILLEO PAVÃO e LUIZ JOSÉ BOWE KESIKOWSKI, pelo estudo estatístico;

À Sr^{ta}. SUZANA GUIMARÃES CASTILHO e suas auxiliares pelo, apoio na revisão bibliográfica;

Ao Dr. ENIO ROGACHESKI, pela revisão do texto;

A todos que, espontânea e sinceramente, prestaram sua colaboração aplainando as dificuldades surgidas no decorrer da elaboração desta dissertação.

S U M Á R I O

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS	ii
SUMÁRIO	iii
INTRODUÇÃO	1
MATERIAL E MÉTODOS	4
RESULTADOS	8
DISCUSSÃO	18
CONCLUSÕES	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

INTRODUÇÃO

Existe consenso geral em se admitir a elevada frequência e o grave risco das arritmias cardíacas na evolução do infarto agudo do miocárdio. Basta lembrar a experiência de Adgey e col.¹, que verificaram a ocorrência de fibrilação ventricular em 10% dos pacientes na primeira hora após o infarto, 4% na segunda hora, 0,8% na terceira e quarta horas e 4% entre a quarta e a quadragésima oitava hora após a instalação do infarto do miocárdio. Na primeira hora constatou-se a presença de arritmias em cifras que variam de 10 a 74%²⁻⁴, fato que exige tratamento efetivo e imediato, propiciado recentemente, com mais eficácia, pelas unidades de tratamento intensivo.

Admite-se a existência de dois mecanismos principais na gênese das arritmias ventriculares encontradas no infarto agudo do miocárdio⁵. O primeiro corresponde ao fenômeno de reentrada⁶, que ocorre com muito maior frequência nos primeiros minutos após a obstrução de um ramo da artéria coronária, como na ligadura do vaso, em cães⁷⁻⁹. Nesta fase, as condições miocárdicas são muito instáveis, podendo ocorrer fibrilação ventricular¹⁰⁻¹¹. Alguns autores consideram a lidocaína pouco efetiva no tratamento deste tipo de arritmia¹²⁻¹⁵, fato contestado por outros¹⁶⁻¹⁷. Esta fase precoce de arritmias experimentais por ligadura de artéria coronária possivelmente esteja correlacionada com aquelas encontradas nos pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio, na fase pré-hospitalar⁵.

O segundo mecanismo é o do hiperautomatismo, que ocorre com muito maior frequência depois de um período de doze a vinte e quatro horas¹⁸⁻¹⁹. Existem evidências sugerindo ser a lidocaína mais efetiva no tratamento destas arritmias²⁰, fato amplamente constatado nas unidades de tratamento intensivo²¹⁻²³. Esta fase poderia corresponder ao segundo estágio nas experiências das ligaduras coronárias, em cães²⁰.

Mais recentemente, surgiram drogas cujo efeito terapêutico pa-

rece algo diferente do obtido com a lidocaína, por evidências experimentais²⁴⁻²⁷ ou clínicas²⁸⁻³¹, faltando contudo pesquisas que assegurem o suficiente controle comparativo entre as mesmas.

Por este motivo, e diante do que foi exposto, o presente estudo visa comparar o efeito das drogas lidocaína, propafenona e amiodarona sobre as arritmias cardíacas que ocorrem imediatamente após a ligadura da artéria coronária, em cães. Pretende, também, fornecer subsídios para a escolha do antiarrítmico mais adequado no controle terapêutico das arritmias precoces no infarto agudo do miocárdio.

MATERIAL E MÉTODOS

As drogas utilizadas foram os cloridratos de lidocaína, propafenona e amiodarona, sendo as duas primeiras em sua forma comercial e a última com a diluição de 150 mg da substância ativa em diluente inerte, com volume total de 3 ml por ampola.

Para o estudo da ação destas drogas sobre as arritmias experimentais induzidas por ligadura de artéria coronária, foram utilizados 80 cães de rua. Todos os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico, na dose de 30 mg/kg de peso corpóreo, por via intravenosa. Em todos eles, foi canulada a traquéia, sendo a ventilação realizada com ar ambiente, através de máquina pneumática. Canulou-se uma veia femoral para a administração de drogas. Todos os registros eletrocardiográficos foram efetuados com polígrafo de seis canais, 6 NEK-3, tendo sido obtidas seis derivações simultâneas do plano frontal, com monitorização permanente da derivação DII, através de osciloscópio monocanal acoplado ao polígrafo. Em todos os animais procedeu-se à ligadura de um ou dois ramos da artéria coronária esquerda (Descendente anterior - DA e Circunflexa - CX), pelo método de Harris ⁷.

Os animais de experimentação foram divididos em quatro grupos de vinte cães:

Grupo I - Controle - neste grupo foram utilizados 20 cães, com peso variando entre 5,5 kg e 18 kg, sendo 11 machos e 9 fêmeas. Após a ligadura de um ou mais ramos coronários e surgimento de arritmias, os animais foram observados durante cento e oitenta minutos, sem a utilização de qualquer droga.

Para a obtenção de arritmias expressivas, fizeram-se necessárias ligaduras em um ou dois ramos coronários, únicas ou sequenciais no mesmo animal. Assim, em 10 deles foi feita a ligadura parcial da DA, em 1 a li-

gadura total em dois tempos da DA e nos 9 restantes, a ligadura total da DA e CX em dois tempos.

Obteve-se em todos os animais o registro eletrocardiográfico prévio, com o tórax aberto, durante a ligadura e após a mesma, de minuto em minuto até 5 minutos, aos 10 minutos e de 10 em 10 minutos até 180 minutos após a ocorrência de arritmias. Igual procedimento foi realizado nos outros três grupos.

Grupo II - Lidocaína - neste grupo foram utilizados 20 cães, sendo 13 machos e 7 fêmeas, com peso variando entre 4,2 kg e 14,2 kg. Em 11 cães foi efetuada a ligadura parcial da DA, em 3, ligadura total em dois tempos da DA e, nos outros 6, ligadura total em dois tempos da DA e CX.

Uma vez desencadeada a arritmia e verificada a sua estabilização, administrou-se a lidocaína a cada animal na dose de 4 mg/kg de peso corpóreo em bolo, por via intravenosa, e infusão contínua intravenosa de 2 mg/kg/minuto.

Grupo III - Propafenona - neste grupo foram utilizados 20 cães, sendo 15 machos e 5 fêmeas, com peso variando entre 4,8 kg e 16 kg. Em 9 animais foi efetuada a ligadura parcial da DA, em 4, ligadura total em dois tempos da DA, e nos 7 restantes, a ligadura total em dois tempos da DA e CX.

Uma vez desencadeada a arritmia e verificada a sua estabilização, administrou-se propafenona, por via intravenosa, na dose de 3 mg/kg de peso corpóreo, a 19 animais. Apenas em um deles foi infundida a droga na dose padrão e, pelo reaparecimento da arritmia prévia, adicionou-se 1,5 mg/kg de peso corpóreo.

Grupo IV - Amiodarona - neste grupo foram utilizados 20 cães, sendo 11 machos e 9 fêmeas, com peso variando entre 5,5 kg e 16 kg. Em 9 cães, procedeu-se à ligadura parcial da DA, em 4, ligadura total em dois tempos da DA e nos 7 restantes, a ligadura total em dois tempos da DA e CX.

Após o surgimento de arritmias ventriculares, aguardou-se a estabilização das mesmas e procedeu-se à infusão de amiodarona, via intravenosa, na dose de 10 mg/kg de peso a cada um dos animais do grupo.

RESULTADOS

GRUPO I - CONTROLE

No grupo-controle, após 180 minutos de observação da arritmia, constatou-se a presença de ritmo sinusal em 4 cães (20%), fibrilação ventricular em 9 cães (45%) e assistolia em 7 cães (35%). A descrição mais pormenorizada dos tipos de arritmias e as condições de seu aparecimento estão explicitadas a seguir, na Tabela I:

TABELA I - Comportamento do ritmo cardíaco após ligadura de ramos coronários em vinte cães do grupo-controle, observados durante 180 minutos, sem administração de qualquer droga.

Cão Nº	Sexo	Peso (kg)	Tipo de ligadura			Arritmia inicial	Ritmo final	(')
1	F	5,5	DA	CX	Tt	EV	AS	7
2	M	10,0	DA	Pc		EV	AS	86
3	F	11,5	DA	CX	Tt	EV	AS	8
4	M	8,0	DA	Pc		EV	FV	114
5	F	12,0	DA	Pc		EV	FV	5
6	F	14,0	DA	Pc		TPV	FV	8
7	M	7,8	DA	Pc		EV	FV	6
8	F	8,0	DA	Pc		TPV	FV	12
9	F	18,0	DA	Pc		TPV	RS	180
10	F	15,0	DA	CX	Tt	TPV	FV	55
11	M	10,0	DA	CX	Tt	EV	AS	18
12	M	12,0	DA	CX	Tt	EV	FV	3
13	F	6,0	DA	CX	Tt	EV	FV	3
14	F	12,0	DA	Tt		TPV	RS	180
15	M	8,5	DA	Pc		EV	RS	180
16	M	12,0	DA	Pc		TPV	FV	4
17	M	8,0	DA	CX	Tt	EV	FV	53
18	M	7,5	DA	CX	Tt	EV	FV	9
19	M	12,0	DA	Pc		EV	FV	8
20	M	10,0	DA	CX	Tt	EV	RS	180

Abreviaturas:	M: Masculino
	F: Feminino
	EV: Extrassistolia ventricular
	TPV: Taquicardia paroxística ventricular
	RS: Ritmo sinusal
	FV: Fibrilação ventricular
	AS: Assistolia
	DA: Ramo coronário descendente anterior
	CX: Ramo coronário circunflexo
	Pc: Parcial
	Tt: Total

GRUPO II - LIDOCAÍNA

No grupo de 20 cães aos quais foi administrada a lidocaína, sob as mesmas condições anteriores, registrou-se a presença de ritmo sinusal em 10 cães (50%), com diferença significativa ($p < 0,05$), em relação ao grupo-controle. Observou-se fibrilação ventricular em 10 cães (50%). Não constatamos no grupo a ocorrência de assistolia.

Na tabela a seguir (Tabela II), são apresentados com maior minúcia os tipos e a evolução das arritmias, assim como as condições de seu aparecimento.

TABELA II - Comportamento do ritmo cardíaco após ligadura de ramos coronários em 20 cães submetidos à administração de cloridrato de lidocaína.

Cão Nº	Sexo	Peso (kg)	Tipo de ligadura			Arritmia inicial	Ritmo final	(')
1	F	7,0	DA	CX	Tt	TPV	RS	180
2	M	14,2	DA	Tt		EV	RS	180
3	M	11,5	DA	Pc		FV	FV	10
4	M	7,0	DA	CX	Tt	EV	RS	180
5	F	7,5	DA	Pc		EV	RS	180
6	M	16,0	DA	Tt		TPV	FV	8
7	M	6,0	DA	CX	Tt	TPV	FV	1
8	F	8,5	DA	Pc		TPV	RS	180
9	M	11,0	DA	CX	Tt	TPV	FV	83
10	M	8,0	DA	Pc		EV	FV	7
11	F	7,5	DA	Tt		TPV	RS	180
12	M	7,0	DA	Pc		TPV	AS	19
13	M	7,0	DA	Pc		EV	FV	10
14	M	5,0	DA	CX	Tt	EV	RS	180
15	M	9,0	DA	Pc		TPV	RS	180
16	F	11,0	DA	CX	Tt	EV	FV	3
17	F	10,0	DA	Pc		EV	FV	2
18	M	8,5	DA	Pc		EV	RS	180
19	F	6,5	DA	Pc		EV	RS	180
20	M	6,0	DA	Pc		TPV	FV	11

Abreviaturas iguais às constantes da Tabela I.

GRUPO III - PROPAFENONA

Os cães submetidos à infusão de propafenona, dentro da mesma metodologia, apresentavam ritmo sinusal em número de 13, com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo-controle ($p < 0,01$). Fibrilação ventricular ocorreu em 4 cães e assistolia nos 3 restantes.

A tabela anexa (Tabela III) esclarece melhor as variáveis referentes às arritmias deste grupo.

TABELA III - Comportamento do ritmo cardíaco após ligadura de ramos coronários em 20 cães submetidos à administração de cloridrato de propafenona.

Cão Nº	Sexo	Peso (kg)	Tipo de ligadura			Arritmia inicial	Ritmo final	(')
1	M	10,0	DA	Pc		TPV	RS	180
2	M	11,0	DA	CX	Tt	TPV	RS	180
3	M	8,0	DA	Tt		EV	AS	6
4	M	7,0	DA	CX	Tt	EV	RS	180
5	F	4,8	DA	Tt		TPV	RS	180
6	F	6,0	DA	Pc		EV	RS	180
7	M	12,0	DA	Pc		TPV	RS	180
8	F	5,5	DA	CX	Tt	EV	FV	35
9	M	12,0	DA	Pc		TPV	FV	9
10	F	6,0	DA	CX	Tt	EV	RS	180
11	M	11,0	DA	Pc		EV	AS	38
12	M	10,5	DA	Pc		TPV (2)	RS	180
13	M	13,0	DA	Pc		EV	RS	180
14	F	7,5	DA	Pc		EV	RS	180
15	M	15,0	DA	CX	Tt	EV	FV	81
16	M	15,5	DA	Tt		EV	RS	180
17	M	15,0	DA	Pc		EV	RS	180
18	M	10,0	DA	Tt		EV	AS	20
19	M	9,5	DA	CX	Tt	EV	RS	180
20	M	16,0	DA	CX	Tt	TPV	FV	1

As abreviaturas são iguais às constantes da Tabela I.

GRUPO IV - AMIODARONA

Quando se administrou amiodarona, de acordo com as normas convencionadas no trabalho, observamos ritmo sinusal em 16 cães, também com

significância estatística ($p < 0,001$) em relação ao grupo-controle. Assístolia foi constatada em dois animais e fibrilação ventricular em dois.

A tabela seguinte (Tabela IV) pormenoriza os achados concernentes a este grupo.

TABELA IV - Comportamento do ritmo cardíaco após ligadura de ramos coronários em 20 cães submetidos à administração de cloridrato de amiodarona.

Cão Nº	Sexo	Peso (kg)	Tipo de ligadura		Arritmia inicial	Ritmo final	(')
1	F	7,0	DA	Tt	TPV	RS	180
2	F	8,0	DA	CX Tt	EV	RS	180
3	F	9,0	DA	Pc	EV	FV	12
4	M	13,0	DA	Pc	EV	RS	180
5	M	16,0	DA	Pc	EV	RS	180
6	M	12,0	DA	Pc	TPV	RS	180
7	M	11,5	DA	Tt	TPV	RS	180
8	M	14,0	DA	Tt	EV	RS	180
9	M	10,5	DA	CX Tt	EV	FV	78*
10	M	9,0	DA	Pc	EV	RS	180
11	F	5,5	DA	CX Tt	TPV	RS	180
12	F	7,0	DA	Pc	EV	RS	180
13	M	8,5	DA	Pc	EV	RS	180
14	F	10,0	DA	CX Tt	TPV	RS	180
15	F	12,0	DA	CX Tt	EV	AS	30
16	F	9,5	DA	Tt	EV	RS	180
17	M	11,0	DA	Pc	EV	RS	180
18	M	5,5	DA	CX Tt	TPV	RS	180
19	M	10,0	DA	CX Tt	TPV	AS	20
20	M	7,0	DA	Pc	EV	RS	180

As abreviaturas são iguais às constantes da Tabela I.

* Neste caso, houve a necessidade de 2 infusões de cloridrato de amiodarona.

ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

Procuramos inicialmente verificar as possíveis diferenças estatísticas entre o número de casos observados, segundo os grupos pelas suas arritmias. Aos dados das Tabelas V, VI, VII foi aplicado o teste do χ^2 (qui-quadrado). O estudo estatístico permite-nos concluir que não há diferença entre o número de casos de arritmias observados e os grupos estudados.

Em seguida, procuramos identificar a possível diferença entre o número de casos de arritmias observados segundo o tipo de ligadura. Com base no teste do qui-quadrado, podemos afirmar que o tipo de ligadura e as arritmias consideradas são independentes.

Finalmente, aos dados da Tabela VIII foi aplicado o Teste Z, para proporções e/ou percentagens, com o intuito de verificar diferença estatisticamente significativa entre o número de casos observados, segundo os grupos pelos seus resultados.

1) Controle X Amiodarona	Z = 3,80 ***
2) Controle X Propafenona	Z = 2,88 **
3) Controle X Lidocaína	Z = 1,99 *
4) Lidocaína X Propafenona	Z = 0,96 NS
5) Lidocaína X Amiodarona	Z = 1,99 *
6) Propafenona X Amiodarona	Z = 1,06 NS

Dos resultados do teste Z, acima expostos, podemos concluir que existem diferenças estatisticamente significativas entre as proporções de óbitos verificados, para as comparações entre os grupos Controle X Amiodarona ($p < 0,001$), Controle X Propafenona ($p < 0,01$), Controle X Lidocaína ($p < 0,05$) e Amiodarona X Lidocaína ($p < 0,05$), não ocorrendo diferenças

estatisticamente significativas ($p > 0,05$) para as comparações Amiodarona X Propafenona e Propafenona X Lidocaína.

Observações:

*** Resultado altamente significativo ao nível de 0,1% de probabilidade ($p < 0,001$).

** Resultado significativo ao nível de 1% de probabilidade ($p < 0,01$).

* Resultado significativo ao nível de 5% de probabilidade ($p < 0,05$).

NS Resultado estatisticamente não-significativo ($p > 0,05$).

Os dados acima encontram-se descritos com mais detalhes nas tabelas seguintes (V, VI, VII e VIII).

TABELA V - LIGADURA DA Pc

Grupo	EV			TPV		
	RS	FV	AS	RS	FV	AS
Controle	1	4	1	1	3	-
Lidocaína	3	4	-	2	1	1
Propafenona	4	-	1	3	1	-
Amiodarona	7	1	-	1	-	-
	15	9	2	7	5	1

TABELA VI - LIGADURA DA Tt

Grupo	EV			TPV		
	RS	FV	AS	RS	FV	AS
Controle	-	-	-	1	-	-
Lidocaína	1	-	-	1	1	-
Propafenona	1	-	2	1	-	-
Amiodarona	1	1	-	2	-	-
	3	1	2	5	1	-

TABELA VII- LIGADURA DA CX Tt

Grupo	EV			TPV		
	RS	FV	AS	RS	FV	AS
Controle	1	4	3	-	1	-
Lidocaína	2	1	-	1	2	-
Propafenona	3	2	-	1	1	-
Amiodarona	2	-	1	3	-	1
	8	7	4	5	4	1

TABELA VIII - NÚMERO DE CASOS OBSERVADOS, SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDADOS

Grupo	RS	FV + AS
Controle	4	16
Lidocaína	10	10
Propafenona	13	7
Amiodarona	16	4

DISCUSSÃO

Quando se procede à ligadura de artéria coronária em cães e conseqüente formação de infarto agudo do miocárdio, observa-se o aparecimento de arritmias graves, potencialmente letais. Dois mecanismos principais são os responsáveis pela gênese destas arritmias: o fenômeno de reentrada e o hiperautomatismo. Dentro dos primeiros dez minutos, até cerca de quatro horas após a ligadura de coronária em cães, observamos que as arritmias são desencadeadas prevalentemente pelo mecanismo de reentrada⁵ extremamente instáveis, podendo freqüentemente provocar fibrilação ventricular^{5,7}.

A segunda fase surge após um período quiescente de quatro horas e meia a oito horas⁷, durando vinte e quatro a quarenta e oito horas, e caracteriza-se por um aumento do automatismo, sendo mais estável que a anterior. Os mecanismos de reentrada não são proeminentes nesta fase, embora sua atividade possa persistir mesmo além de cinco a sete dias após o infarto²⁰.

Os achados experimentais de ligadura coronária em cães parecem correlacionar-se com a evolução clínica, pois o infarto do miocárdio no homem em sua fase mais precoce, pré-hospitalar, apresenta tipos de arritmias peculiares⁶, dependente de mecanismos possivelmente semelhantes⁶. As que ocorrem em períodos mais tardios são diferentes, inclusive com implicações terapêuticas próprias^{1,32}.

Provocada a isquemia aguda experimental, reduz-se de imediato a produção de fosfatos de alta energia e a quantidade de ATP das células isquêmicas³³. Conseqüentemente, haverá uma redução na capacidade de expulsar o sódio ativamente e de introduzir o potássio na célula, provocando um acúmulo de sódio intracelular e perda de potássio. O metabolismo anaeróbico acumula ácido lático, provocando diminuição do pH intracelular. O potássio eliminado das células acumula-se no espaço extracelular, devido à diminui-

ção no fluxo sanguíneo miocárdico. As alterações na permeabilidade do sarcolema, provocadas por modificações do meio e por lesões das proteínas e componentes lipídicos do sarcolema, contribuem para provocar mudanças na permeabilidade da membrana celular.

Como resultado destes diversos fatores, o potencial de repouso transmembrana (V_m) diminui, tornando-se menos negativo em relação ao fluido extracelular; esta redução do V_m , inevitavelmente, conduz a uma inativação parcial ou total das correntes rápidas do influxo de sódio, que é responsável pela célere elevação do potencial de ação da fibra ventricular normal, chamada resposta rápida³⁴. Os potenciais de ação das fibras musculares na zona isquêmica mostram despolarização lenta. A fase de despolarização (fase 0) destas células depende do movimento de sódio através dos canais de sódio parcialmente inativados e/ou da pequena corrente de entrada de cálcio, através dos canais de resposta lenta⁵. Potenciais de ação com resposta lenta são facilitados quando as catecolaminas estão à disposição na vizinhança das células isquêmicas³⁶.

Os potenciais de ação com resposta lenta das células isquêmicas ventriculares promovem ativação reentrante e fibrilação ventricular nos momentos precoces após oclusão coronária, como observamos no grupo-controle deste estudo.

A condução na região isquêmica alentece acentuadamente e ocorre expressivo retardo entre a ativação do epicárdio e da zona isquêmica^{9, 37-38}.

A condução retardada e as barreiras produzidas pelas células não-excitáveis podem resultar em atividade reentrante^{8, 39}. O estímulo sinusal pode ser bloqueado na região perimetral da isquemia (bloqueio de entrada), mas também penetrar em um ou mais locais, fazendo com que este impulso seja conduzido lentamente na região do infarto e vindo a reexci-

tar o miocárdio normal, de modo a provocar arritmias ventriculares^{8,39}.

Esta atividade elétrica persistente na zona infartada pode ocasionar taquicardia e fibrilação ventriculares⁴⁰.

Voltando nossa atenção para as drogas utilizadas no experimento, apresentaremos a seguir as principais características das mesmas, algumas delas de uso recente e pouco conhecidas, visando ao melhor esclarecimento de suas propriedades farmacológicas e de sua aplicação clínica. Em cada uma delas, analisaremos o comportamento peculiar nas experiências efetuadas, comparando seus efeitos entre as mesmas.

LIDOCAÍNA

O cloridrato de lidocaína foi sintetizado em 1943 e utilizado por muitos anos como anestésico local⁴¹. Suas propriedades antiarrítmicas foram descritas pela primeira vez em 1950 por Southworth e col.⁴². Os anestesiólogistas subsequentemente adotaram a lidocaína como antiarrítmico durante os procedimentos cirúrgicos⁴³. Com o advento das unidades de tratamento intensivo nos anos de 1960, a lidocaína foi confirmada como um importante agente antiarrítmico, sendo desde então provavelmente o mais usado por via intravenosa, para o tratamento de arritmias cardíacas após o infarto do miocárdio⁴⁴.

Em sua estrutura química, identifica-se um grupo aromático (2,6 xilidina), ligado a grupo amídico (dietilglicina)⁴⁴.

Devido à sua pequena absorção oral e rápido metabolismo hepático, deve ser administrada por via parenteral. No ser humano é eliminada por via urinária, após conversão preferencial em monoetilglicinexidina e hidrolizada a 2,6 xilidina⁴⁵.

Seus efeitos hemodinâmicos estudados em seres humanos revelam não alterar a frequência cardíaca nem diminuir a pressão arterial com a infusão de 2,2 mg/kg do peso corpóreo, por via intravenosa em um minuto⁴⁴. Nos pacientes cardiopatas existe controvérsia, pois, na dose de 1 a 1,5 mg/kg⁴⁶⁻⁴⁷, não causa depressão da função ventricular esquerda; contudo, quando administrada na dose de 100 mg em bolo, manifesta depressão mínima e transitória da função ventricular na metade dos casos⁴⁸.

Em pacientes despertos, portadores de infarto agudo do miocárdio, a infusão de 1 a 2 mg/kg de peso corpóreo⁴⁹ e de 100 mg⁵⁰ não provoca depressão significativa no débito cardíaco, na frequência cardíaca ou na

pressão arterial. Em doses excessivas, pode provocar depressão da função cardíaca em pacientes com infarto agudo do miocárdio⁴⁴.

Os aspectos farmacológicos da droga foram estudados em indivíduos sadios⁵¹⁻⁵², ficando demonstrado que se distribui a mesma no compartimento central (intravascular) e posteriormente no compartimento periférico⁵¹. Tal comportamento deve ser responsável pela existência de uma curva bifásica, mas apresentando dois componentes exponenciais⁵¹⁻⁵². Existe, assim, uma queda rápida e precoce na concentração, com uma meia-vida média de 8⁵¹ a 17 minutos⁵³. Em seguida, identifica-se a meia-vida média da queda mais tardia na concentração plasmática, variando entre 87⁵² e 108⁵¹ minutos.

Para se atingir níveis terapêuticos adequados de maneira rápida, recomenda-se a administração em bolo, seguida pela infusão contínua⁴⁴⁻⁴⁵ sempre por via intravenosa. Em pacientes com débito cardíaco presumivelmente normal e função hepática íntegra, recomenda-se uma injeção em bolo de 2 mg/kg de peso corpóreo, seguida da infusão contínua de 55 µg/kg/minuto⁴⁴. O nível terapêutico plasmático considerado ideal para o tratamento de arritmias deve variar entre 1,4 e 6 µg/ml⁵⁴. Em pacientes com débito cardíaco diminuído deve ser reduzida a dose, assim como nos casos de disfunções hepáticas⁴⁴. Apesar de sua eficiência comprovada, têm sido relatados casos de arritmias resistentes à terapia com lidocaína⁵⁵.

Os efeitos colaterais no sistema nervoso central em altas doses incluem crises convulsivas focais ou grande mal, psicose e, raramente, parada respiratória⁵⁶. Tontura, déficit auditivo, parestesias, desorientação e abalos musculares podem ocorrer, e alguns pacientes tornam-se agitados. O tratamento para as crises convulsivas consiste na suspensão da droga e no uso de barbitúricos ou diazepínicos⁴⁴. Reações alérgicas verdadeiras são muito raras⁵⁷.

As contra-indicações ao seu uso são a hipersensibilidade aos anestésicos locais, os bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro graus e a função ventricular severamente diminuída⁴⁵.

A lidocaína tem se mostrado eficiente em abolir as arritmias provocadas pelos mecanismos de reentrada e hiperautomatismo, embora em graus diferentes de eficácia terapêutica.

Experimentalmente, tem sido constatado que fibras de Purkinje podem sobreviver na camada subendocárdica da zona isquêmica adjacente ao infarto do miocárdio⁵⁸. Em decorrência disto, torna-se mais fácil o desenvolvimento de taquiarritmias ventriculares, pelas profundas alterações então ocorridas nos potenciais de membrana. Mostra-se a lidocaína definitivamente eficaz na supressão dessas arritmias dependentes do hiperautomatismo nas fibras de Purkinje normais ou parcialmente despolarizadas, com potencial diastólico máximo inferior a menos 60 mV^{15,59}. Parece ter menor eficácia em suprimir o comando elétrico anormal surgido na área do infarto experimental, onde o automatismo seja provavelmente iniciado através de respostas lentas dependentes do cálcio⁶⁰⁻⁶¹. Isto pode ser a causa da incapacidade em suprimir a atividade arritmica na região de infarto experimental em cães¹².

Acredita-se que a reentrada ocorra por bloqueio unidirecional anterógrado nas fibras de Purkinje normais, em sua junção com o miocárdio, fazendo com que a região bloqueada seja reativada retrogradamente⁶². Se este movimento circular for auto-sustentável em séries rápidas, poderá configurar a taquicardia ventricular⁹⁻¹⁰.

A lidocaína encurta o período refratário efetivo (PRE) da fibra normal de Purkinje em sua conexão com o miocárdio, fazendo com que o impulso seja transmitido igualmente por ambas as vias, de modo a eliminar

o bloqueio unidirecional ⁶³⁻⁶⁴.

Na região infartada, coexistem ilhotas de células isquemiadas mais intensamente ou menos, fazendo com que seus respectivos potenciais sejam deprimidos diferentemente, de modo a dificultar a condução local.

A isquemia altera a refratariedade das células e provoca despolarização parcial no estado de repouso, possivelmente por aumento do potássio extracelular⁶⁵. Como resultado, a resposta rápida dependente de sódio torna-se muito deprimida e a velocidade do potencial de ação, diminuída⁶. Células acentuadamente despolarizadas podem perder totalmente a resposta rápida⁶⁶, contando então com os impulsos dependentes de canal lento, cuja propagação é muito retardada⁶⁷. A condução através da região infartada torna-se seletivamente alentecida, criando um segundo mecanismo para a reentrada⁶⁸.

Em cães, o progressivo atraso na ativação da zona isquêmica precede o início de taquicardia ventricular⁹, e sua degeneração para a fibrilação ventricular¹⁰.

A lidocaína atrasa apenas a condução já alentecida na zona isquêmica⁶³⁻⁶⁴, por diminuição da corrente de entrada de sódio⁶⁶, não alterando a condução no tecido normal⁶⁹. Como resultado, provoca bloqueio bidirecional⁶⁶, prevenindo o fechamento do movimento circular e abolindo a reentrada⁶³.

Apesar da sua grande eficácia em suprimir arritmias ventriculares, o uso da lidocaína tem sido muito questionado nos primeiros minutos logo após o infarto. Weisse e col. fizeram um estudo sobre a mesma em 150 cães, nos quais provocaram infarto do miocárdio, e verificaram que 45 das 57 falhas do medicamento ocorreram na primeira hora¹³. Hope e col. também demonstraram pequeno efeito desta droga em evitar taquicardia ven-

tricular 3 a 4 minutos após oclusão coronária, em cães¹⁴. Gamble & Cohn¹⁵, observaram uma redução da extrassistolia ventricular em somente um terço de 17 gatos dentro das primeiras quatro horas após ligadura de coronária e o aumento do número de extrassístoles ventriculares em seis animais, quando a dose era subterapêutica. Krämer e col. demonstraram a ineficácia desta droga em prevenir a fibrilação ventricular primária durante os primeiros minutos após a ligadura coronária em cães, em doses semelhantes às consideradas terapêuticas no ser humano, na fase precoce. A lidocaína não previne a fibrilação ventricular primária, quando utilizada nas doses terapêuticas atóxicas⁷⁰.

Em seres humanos, nas primeiras horas após o infarto, a lidocaína tem se mostrado pouco efetiva para alguns autores^{1,71} e, em raros casos, é acusada de precipitar, ao invés de prevenir, a fibrilação e a taquicardia ventriculares⁷²⁻⁷³.

A falha da lidocaína em abolir estas arritmias, quando a reentrada predomina, pode ser devida a baixas concentrações locais do potássio, do hidrogênio ou mesmo da lidocaína²⁰. Como resultado, nestas pequenas concentrações, a lidocaína pode, paradoxalmente, propiciar reentrada, por alentejamento da condução em região relativamente não-isquêmica^{15,73}. Igualmente, pode provocar movimento circular, ou diminuir a refratariedade em uma região de bloqueio bidirecional, transformando-a em bloqueio unidirecional^{15,75,76}. Ambos os efeitos foram demonstrados experimentalmente⁷⁶, em especial quando usada a droga em concentrações subterapêuticas¹⁵ ou quando presentes grandes áreas isquêmicas⁶⁶. Neste último caso, a condução desenvolve-se prevalentemente pelos canais lentos⁶⁶.

Em nosso estudo, observamos que a lidocaína preveniu a fibrilação ventricular, quando comparada ao grupo-controle, com significância estatística a nível de 5%. Contudo, quando cotejada com as duas outras dro-

gas, constatamos sua menor eficácia, a nível não-significativo, em relação à propafenona, e significativo a nível de 5% em relação à amiodarona.

Acreditamos que seu menor efeito, concordante com os achados da literatura^{13,15,70}, se deva à circunstância de serem muito precoces as arritmias deste experimento e dependentes principalmente dos fenômenos de reentrada. Como anteriormente referido, nestas condições a lidocaína não é a droga de escolha, porque atua preferentemente nas arritmias dependentes do hiperautomatismo e, portanto, as mais tardias.

PROPAFENONA

Foi obtida através de pesquisas no laboratório farmacêutico Helopharm K.G., na Alemanha Ocidental e tem sido comercializada desde 1977 naquele país ⁷⁷.

Embora hoje estejam sendo feitas experiências clínicas em muitos países com este produto, as investigações iniciais foram realizadas na Alemanha Ocidental, Áustria e Brasil, e isto explica por que quase todas as publicações sobre propafenona estejam em língua alemã e portuguesa.

O cloridrato de propafenona é um pó branco, finamente cristalizado, levemente amargo, solúvel em álcool, clorofórmio e água quente. Sua fórmula empírica é $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$.

A droga pode ser administrada por via oral ou intravenosa. Após administração por via oral, cerca de 50% da mesma alcança a circulação sistêmica⁷⁷. A concentração máxima plasmática é atingida após a segunda hora⁷⁷, sendo metabolizada no fígado. A quantidade da substância eliminada na urina dentro de vinte e quatro horas é de cerca de 1%⁷⁷. A meia-vida média varia entre 2,4 e 11,8 horas, com valor médio de 6 horas^{77,78}. Este efeito ocorre devido à absorção lenta no tracto gastrointestinal. Após a administração por via intravenosa, na dose de 1 a 1,5 mg/kg de peso corpóreo, o seu efeito antiarrítmico inicia-se entre 5 e 10 minutos e prolonga-se por 60 a 90 minutos⁷⁹.

Efeitos farmacológicos têm sido observados acima de 24 horas após dose oral única, mas recomenda-se a utilização da droga a cada 8 horas por via oral, podendo ser necessário reduzir o intervalo para cada 6 horas, naqueles pacientes com eliminação rápida da droga ou que necessitem de concentrações plasmáticas muito elevadas para a inibição da a-

tividade arritmica^{77,80}.

Assim, habitualmente a dose oral para manutenção de níveis plasmáticos adequados varia entre três administrações diárias de 75 mg e três doses diárias de 300 mg, sendo a dose oral média de três ingestões de 150 mg por dia⁷⁷. Os níveis terapêuticos têm sido estimados no plasma entre 0,5 e 2 ng/ml⁸⁰⁻⁸¹. Para uso intravenoso deve ser administrada lentamente na dose de 1-2 mg/kg de peso corpóreo⁷⁷.

Sua ação antiarritmica foi demonstrada experimentalmente, sob dois mecanismos distintos. O primeiro deles é uma ação bloqueadora beta-adrenérgica⁸²⁻⁸³, e o segundo, uma ação estabilizadora da membrana, do tipo quinidínico⁸⁴.

Sua ação antiarritmica principal é a de provocar depressão da condução rápida, tanto a nível das fibras de His-Purkinje como miocárdicas, provocando inibição intensa à corrente iônica dos canais rápidos de sódio. Diminui o número destes sem lhes alterar a cinética de ativação e inativação, atuando exclusivamente na permeabilidade da membrana celular ao mesmo⁸⁵.

Foi demonstrada, ainda, uma ação beta-adrenolítica "in vitro" do tipo antagonista beta-dois, inferior à do propranolol, sendo seus efeitos antiarrítmicos específicos, no entanto, cerca de 17,5 vezes mais intensos do que os daqueles beta-bloqueador^{82,85}.

Possui a droga ação depressora acentuada sobre o componente lento, demonstrado pela diminuição da frequência sinusal e do tempo de condução sino-atrial, associados ao aumento do intervalo A-H do hisograma⁸⁸. Isto a tornaria equivalente a uma associação de bloqueador dos canais rápidos (como a quinidina) e bloqueador dos canais lentos (bloqueador beta-adrenérgico).

Em nosso estudo, observamos a reversão das arritmias para ritmo sinusal com o uso de propafenona em 65% dos animais testados, revelando diferença significativa quando cotejada com o grupo-controle. Analisando o seu provável mecanismo de ação, acreditamos que através do efeito similar ao do bloqueador beta-adrenérgico tem inibido a ação das catecolaminas, que desempenham papel importante na gênese das taquiarritmias nesta fase inicial do processo isquêmico. Por outro lado, através de sua ação estabilizadora da membrana, e ainda, por sua ação bloqueadora do influxo de cálcio, poderia reduzir ou, eventualmente, eliminar os estímulos lentamente propagados, responsáveis pelo mecanismo de reentrada.

A análise dos resultados com o emprego desta droga, quando comparados com os da lidocaína, revelou maior efetividade da propafenona, embora sem significância estatística. Quando comparados seus efeitos com os da amiodarona, revelou-se menos eficiente, embora sem significância estatística.

AMIODARONA

O cloridrato de amiodarona é um dos derivados do benzofurano, tendo sido obtido através de pesquisas farmacológicas realizadas no laboratório Labaz, na Bélgica, em 1962²⁶.

A amiodarona possui dois átomos de iodo em sua fórmula molecular, que correspondem a cerca de 37% do seu peso total, apresentando similaridades estruturais com os hormônios tireoidianos⁸⁶.

Foi utilizada inicialmente como vasodilatador coronário²⁶, e o seu primeiro relato como medicamento antianginoso foi referido em 1967 por Vastsaeger e col.⁸⁷.

Posteriormente, foram constatadas propriedades antiarrítmicas da amiodarona por Charlier, em 1969⁸⁸. Singh & Vaughan Williams descreveram o mecanismo fundamental da ação deste composto no miocárdio, no ano de 1970⁸⁹. Van Schepdael e col.⁹⁰, em 1970, estudaram a ação desta substância sobre as arritmias, quando administrada por via intravenosa. Rosenbaum e col.⁹¹ relataram sua experiência clínica com esta droga em 1976, com a administração por via oral a 252 pacientes com arritmias ventriculares e supraventriculares, persistentes e recorrentes. Obtiveram supressão total das arritmias supraventriculares e das ventriculares em 92,4% e em 82% dos pacientes, respectivamente.

Acredita-se hoje que a droga possua mecanismos de ação diferentes quando administrada por via oral a longo prazo ou intravenosa em dose única, e isto não depende de seus prováveis níveis insuficientes no tecido miocárdico nesta última condição²⁶. Deve ser necessário um contato mais prolongado da substância com o tecido para que ela possa exercer um efeito inibitório da triiodotironina (T3) no miocárdio ou para que

haja formação lenta de metabólitos ativos²⁶. Os achados no músculo cardíaco decorrentes do tratamento prévio com amiodarona são bastante semelhantes aos encontrados nos pacientes tireoidectomizados⁸⁶.

Pritchard e col.⁹² observaram que, com uma dose diária de 600 mg de amiodarona em pacientes com insuficiência coronária, houve aumento na tiroxina sérica (T4) e diminuição de T3 num período de seis semanas, sem alterações na função tireoidiana. Isto sugere que a droga atue inibindo a conversão periférica de T4 em T3. Burger e col.⁹³ observaram que o uso diário de 400 mg de amiodarona induziu uma discreta diminuição de T3, acompanhada de aumento de T4 plasmático e aumento mais acentuado de triiodotironina reversa (rT3)⁹³. Outros autores obtiveram resultados mais ou menos semelhantes a este^{92,94}. Com o uso do iodo (solução de lugol), observou-se apenas discreta diminuição do nível sérico de T3, T4 e rT3, sugerindo que as alterações não sejam decorrentes do conteúdo de iodo na molécula da droga⁸⁶.

Com a administração concomitante de T3 a cobaias, em doses pouco menores que o seu requerimento diário, e de amiodarona, foram prevenidos os efeitos desta na repolarização^{89,95}.

Singh & Nademanee⁸⁶ concluíram que os níveis de rT3 podem auxiliar na monitorização da eficácia e controlar os efeitos colaterais da amiodarona, pois em seus pacientes, quando os níveis variaram entre 55 e 110 ng/dl, obtiveram bons resultados terapêuticos nas arritmias. Acima deste limite, aumentou a incidência de efeitos colaterais e, abaixo de 50 ng/dl, houve recrudescência das arritmias⁸⁶.

O desenvolvimento de hipertireoidismo ou hipotireoidismo durante a terapia com a amiodarona surge em pequena percentagem de pacientes^{91,96}. Acredita-se que sua ocorrência dependa da grande quantidade

de iodo na molécula desta droga e da predisposição do indivíduo aos efeitos deste íon⁹⁶⁻⁹⁷. Tal fato reproduz a experiência de que a administração de grandes doses de iodo a populações normais possa desenvolver hipotireoidismo ou hipertireoidismo⁸⁶.

Os achados farmacocinéticos principais da amiodarona correspondem a uma distribuição corporal de grande volume, uma eliminação total diminuída e, por conseguinte, uma vida média longa e variável, da ordem de quarenta dias⁹⁸. As ações eletrofisiológicas de doses intravenosas únicas e a administração oral a longo prazo são explicitadas no trabalho de Singh²⁶.

As propriedades da amiodarona são de alto significado e proporcionam uma base racional para seu uso como droga antianginosa, proporcionando dilatação coronária, com redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio e diminuição da resistência coronária²⁶. Seu papel antisquêmico foi demonstrado recentemente pelo efeito cardioprotetor na doença coronária²⁶. Além disso, possui ação vasodilatadora periférica, reduzindo a resistência vascular, com mínima propensão inotrópica negativa, que a coloca em uma categoria peculiar entre os antiarrítmicos, pois estes provocam, em geral, agravamento da disfunção miocárdica preexistente²⁶.

Os efeitos hemodinâmicos têm sido estudados com infusão intravenosa de 5 a 10 mg/kg de peso corpóreo^{101,102}. Com a dose menor, observa-se diminuição da resistência periférica e da pressão arterial, havendo pequena ou nenhuma alteração da pressão diastólica final ou na dP/dt do ventrículo esquerdo e da força contrátil do mesmo^{101,102}. Quando a dose é maior, ocorrem significativas alterações na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, acompanhadas de redução na sua contratilidade²⁶.

As ações antiarrítmicas foram estudadas por Singh & Vaughan Williams⁸⁹, que demonstraram a capacidade da amiodarona em aumentar a du-

ração do potencial de ação, sem afetar o potencial de membrana de repouso ou a velocidade máxima de despolarização em todos os tecidos cardíacos, quando usada a longo prazo, achados que foram confirmados por outros autores.

Quando administrada por via endovenosa, sua ação antiarritmica é essencialmente explicada por efeito na junção atrioventricular e pela sua ação antiadrenérgica²⁶. Estes achados são responsáveis pela eficácia excelente no controle de taquiarritmias supraventriculares e ventriculares.

Os efeitos colaterais ocorrem na tireóide, fígado, pulmão, sistema nervoso e pele^{103,104}. Alguns deles são dose-dependentes e outros, relacionados à estrutura química e metabolismo da amiodarona¹⁰³. Os microdepósitos na córnea surgem com relativa frequência mas não provocam déficit visual¹⁰⁵.

Em nosso estudo, observamos que a infusão da droga permitiu reversão das arritmias em 80% dos casos a ritmo sinusal, com diferença estatística significativa, quando comparada com o grupo-controle e o da lidocaína. Apresentou maior eficácia quando comparada ao grupo que recebeu propafenona, embora sem significância estatística.

CONCLUSÕES

- 1) As arritmias experimentais obtidas em cães são severas e podem ocasionar a morte dos animais a nível de 80%, se não houver tratamento precoce e eficiente, como fica evidenciado no grupo-controle.
- 2) A lidocaína revela-se droga eficiente nas arritmias experimentais, com decréscimo da mortalidade dos cães para 50%, sendo significativamente mais atuante quando comparada com o grupo-controle.
- 3) A propafenona mostra-se droga antiarrítmica mais eficaz nesta eventualidade do que a lidocaína, capaz de reduzir a mortalidade dos cães para 35%, embora o estudo estatístico não revele significância, quando comparada com a lidocaína.
- 4) A amiodarona é a droga antiarrítmica mais efetiva neste estudo, com redução da mortalidade para 20%, sendo estatisticamente significativa a diferença, quando comparada com o grupo-controle e com o da lidocaína, não o sendo em relação ao da propafenona.
- 5) A amiodarona e a propafenona revelam-se mais efetivas que a lidocaína nesta fase precoce pós-infarto experimental em cães, onde a gênese das arritmias é preferentemente a reentrada.
- 6) Os dados obtidos, transferidos à patologia humana, sugerem a necessidade de se procederem estudos comparativos similares no homem, onde a droga de escolha tem sido a lidocaína, nem sempre a de melhor indicação na fase inicial da insuficiência coronária, caracterizada por elevada instabilidade elétrica e com alto índice de mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADGEY, A.A.J.; ALLEN, J.D.; GEDDES, J.S.; JAMES, R.G.G.; WEBB, S.W.; ZAIDI, S.A.; PANTRIDGE, J.F. Acute phase of myocardial infarction. Lancet, London, 2 (7723): 501-4, 1971.
2. GRACE, W.J. & CHADBOURN, J.A. The first hour in acute myocardial infarction: Observation in 50 patients. Circulation, Dallas, 42 (4): Suppl. III 160, 1970.
3. PANTRIDGE, J.F.; ADGEY, A.A.J.; GEDDES, J.S. The acute coronary attack. 3 ed. New York, Grune & Stratton, 1975. p. 27-42.
4. MOSS, A.J.; GOLDSTEIN, W.; DeCAMILLA, J. Prehospital precursors of ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. Arch. Intern. Med., Chicago, 129 (5): 755-62, 1972.
5. HAN, J. Mechanism of ventricular arrhythmias associated with myocardial infarction. Am. J. Cardiol., New York, 24(6): 800-13, 1969.
6. BIGGER, J.T.; DRESDALE, R.J.; HEISSENButel, R.H.; WELD, F.M.; WIT, A.L. Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease: Mechanism, prevalence, significance and management. Prog. Cardiovasc. Dis., New York, 19 (4): 255-300, 1977.
7. HARRIS, A.S. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. Circulation, Dallas, 1(6): 1318-29, 1950.
8. WIT, A.L. & BIGGER, J.T. Possible electrophysiological mechanisms for lethal arrhythmias accompanying myocardial ischemia and infarction. Circ. Res., Dallas, 35(3): 373-83, 1974.
9. SCHERLAG, B.J.; El SHERIF, N.; HOPE, R.R.; LAZZARA, R. Characterization and localization of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. Circ. Res., Dallas, 35(3): 372-83, 1974.
10. HAN, J.; GOEL, B.G.; HANSON, C.S. Reentrant beats induced in the ventricle during coronary occlusion. Am. H. J., St. Louis, 80 (6): 778-84, 1970.
11. WILLIAMS, D.O.; SCHERLAG, B.J.; HOPE, R.R. The pathophysiology of malignant ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia. Circulation, Dallas, 50(6): 1163-72, 1974.
12. ALLEN, J.D.; BRENNAN, F.J.; WIT, A.L. Effect of lignocaine on the endocardial Purkinje fibers of normal and infarcted heart. J. Physiol., London, 246(2): 66-7, 1975.

13. WEISSE, A.B.; MOSCHOS, C.B.; PASSANNANTE, A.J.; KHAN, M.I.; REGAN, T.J. Relative effectiveness of three antiarrhythmic agents in treatment of ventricular arrhythmias in experimental acute myocardial ischemia. Am. H. J., St. Louis, 81 (4): 503-10, 1971.
14. HOPE, R.R.; WILLIAMS, D.O.; El-SHERIF, N.; LAZZARA, R.; SCHERLAG, B.J. The efficacy of antiarrhythmic agents during acute myocardial ischemia and the role of heart rate. Circulation, Dallas, 50 (3): 507-14, 1974.
15. GAMBLE, O.W. & COHN, K. Effect of propranolol, procainamide and lidocaine on ventricular automaticity and reentry in experimental myocardial infarction. Circulation, Dallas, 46 (3): 498-506, 1972.
16. GOLDREYER, B.N. & WYMAN, M.G. The effect of first hour hospitalization in myocardial infarction. Circulation, Dallas, 50 (4): Suppl. III 121, 1974.
17. LIE, K.I.; WELLENS, H.D.; Van CAPELLE, F.J. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. N. Engl. J. Med., Boston, 291 (25): 1324-5, 1974.
18. FUJIMOTO, T.; PETER, T.; KATOH, T.; AMAMOTO, H.; MANDEL, W.J. The relationship between ventricular arrhythmias and ischemia-induced conduction delay in closed-chest animal within 24 hours of myocardial infarction. Am. H. J., St. Louis, 107 (2): 201-9, 1984.
19. WELLENS, H.J.J.; LIE, K.I.; DURRER, D. Further observations on ventricular tachycardia as studied by electrical stimulation of the heart. Chronic recurrent ventricular tachycardia and ventricular tachycardia during acute myocardial infarction. Circulation, Dallas, 49 (4): 647-53, 1974.
20. RIBNER, H.S.; ISAACS, E.S.; FRISHMAN, W.H. Lidocaine prophylaxis against ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. Prog. Cardiovasc. Dis., New York, 21 (4): 287-313, 1979.
21. LOWN, B. & VASSAUX, C. Lidocaine in acute myocardial infarction. Am. H. J., St. Louis, 76(4): 586-7, 1968.
22. WYMAN, M.G. & HAMMERSMITH, L. Comprehensive treatment plan for the prevention of primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., New York, 33(5): 661-7, 1974.
23. GROSSMAN, J.I.; LUBOW, L.A.; FRIEDEN, J.; RUBIN, I.L. Lidocaine in cardiac arrhythmias. Arch. Intern. Med., Chicago, 12(5): 396-401, 1968.

24. CERCI, M.S.J.; BURGER, J.C.M.; GERMINIANI, C.L.B.; GERMINIANI, H.
Ação do propafenon em arritmias experimentais induzidas por ligadura
de artéria coronária. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, 33(2): 161-71,
1979.
25. PAES DE CARVALHO, A.; SALDENÁ, L.S.; CUKIERMAN, S. Influência da pro-
pafenona sobre a atividade do coração do coelho "in vitro". Arq. Bras.
Cardiol., São Paulo, 33 (2): 383-9, 1979.
26. SINGH, B.N. Amiodarone: Historical development and pharmacologic profile.
Am. H. J., St. Louis, 106(4 pt 2): 788-97, 1983.
27. ROSEN, M.R. & WIT, A.L. Electropharmacology of antiarrhythmic drugs.
Am. H. J., St. Louis, 106 (4 pt 2): 829-39, 1983.
28. GOMES, J.A.C.; KANG, P.S.; HARIMAN, R.J.; EL-SHERIF, N.; LYONS, J.
Electrophysiologic effects and mechanisms of termination of supra-
ventricular tachycardia by intravenous amiodarone. Am. H. J., St. Louis,
107(2): 214-21, 1984.
29. BECK, O.A.; ABDULLA, S.; HOCHREIN, H. Klinische Untersuchungen oralen
Wirkung des Antiarrhythmikums Propafenon. Med. Klin., Munchen, 70 (42):
1713-6, 1975.
30. BECK, O.A.; ABDULLA, S.; HOCHREIN, H. Hemmung der errgungsleitung
durch Propafenon. Dauer und dosiswirkungsbeziehung nach oraler
Anwendung. Munc. Med. Woschenchr., Munchen, 117 (35): 1369-72, 1975.
31. ROSENBAUM, M.B.; CHIALE, P.A.; HALPERN, M.S.; NAU, G.S.; PRZYBILSKY, J.;
LEVI, R.J.; LAZZARI, J.O.; ELIZARI, M.V. Clinical efficacy of
amiodarone as an antiarrhythmic agent. Am. J. Cardiol., New York, 38
(7): 934-44, 1976.
32. PANTRIDGE, J.F. & ADGEY, A.A.J. Pre-hospital coronary care: The mobile
coronary care unit. Am. J. Cardiol., New York, 24(5): 666-73, 1969.
33. BRAASCH, W.; GUBJARNASON, S.; PURI, P.S.; RAVENS, K.G.; BING, R.J.
Early changes in energy metabolism in the myocardium following acute
coronary artery occlusion in anesthetized dogs. Circ. Res., Dallas,
23 (3): 429-38, 1968.
34. WEIDMANN, S. The effect of cardiac membrane potential on the rapid
availability of the sodium carrying system. J. Physiol., London,
127(2): 213-24, 1955.

35. CRANFIELD, P.F. The conduction of the cardiac impulse: The slow response and cardiac arrhythmias. 3.ed. Mt. Kisco, NY, Futura, 1975.
36. CARMELIET, E. & VEREECKE, J. Adrenaline and the plateau phase of the cardiac action potential. Importance of Ca^{++} , Na^+ , and K^+ conductance. Pfluegers Arch, Berlin, 313(3): 300-15, 1969.
37. COX, J.L.; DANIEL, T.M.; BOINEAU, J.P. The electrophysiologic time-course of acute myocardial ischemia and the effects of early coronary artery reperfusion. Circulation, Dallas, 49(5): 971-83, 1973.
38. HAMAMOTO, H.; PETER, T.; MANDEL, W.J. Characteristics of conduction of premature impulses during acute myocardial ischemia and reperfusion: A comparison of epicardial and endocardial activation. Circulation, Dallas, 64 (1): 190-8, 1981.
39. FUJIMOTO, T.; HAMAMOTO, H.; PETER, T.; MANDEL, W.J. Relation between conduction delay and ventricular fibrillation: Characteristics of conduction of premature impulses during acute myocardial ischemia. Am. J. Cardiol., New York, 48(2): 287-94, 1981.
40. WALDO, A.L. & KAISER, G.A. A study of ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction in the canine heart. Circulation, Dallas, 47 (6): 1222-8, 1973.
41. LOFGREN, N. Studies on local anesthetics lidocaine (xylocaine), a new synthetic drug, Ivan Halggstrom, Stockholm, 1948. Reprinted by The Morin Press, Inc. Worcester, Mass.
42. SOUTHWORTH, J.L.; MCKUSICK, V.A.; PEIRCE, E.C.; RAWSON, F.L. Ventricular fibrillation precipitated by cardiac catheterization. JAMA, Chicago, 143(8): 717-20, 1950.
43. HARRISON, D.C.; SPROUSE, J.H.; MORROW, A.G. The antiarrhythmic properties of lidocaine and procaine amide. Clinical and physiologic studies of their cardiovascular effects in man. Circulation, Dallas, 28(4): 486-91, 1963.
44. COLLINSWORTH, K.A.; KALMAN, S.M.; HARRISON, D.C. The clinical pharmacology of lidocaine as an antiarrhythmic drug. Circulation, Dallas, 50(6): 1217-30, 1974.
45. HARRISON, D.C. Practical guidelines for the use of lidocaine. Prevention and treatment of cardiac arrhythmias. JAMA, Chicago, 233(11): 1202-4, 1975.

46. BINNION, P.F.; MURTAGH, G.; POLLOCK, A.M.; FLETCHER, E. Relation between plasma levels and induced haemodynamic changes. Br. Med. J., London, 3(5667): 390-2, 1969.
47. GROSSMAN, J.I.; COOPER, J.A.; FRIEDEN, J. Cardiovascular effects of infusion of lidocaine on patients with heart disease. Am. J. Cardiol., New York, 24(2): 191-7, 1969.
48. SCHUMACHER, R.R.; LEBERSON, A.D.; CHILDRESS, R.H.; WILLIAMS, J.F. Hemodynamic effects of lidocaine in patients with heart disease. Circulation, Dallas, 37(6): 965-72, 1968.
49. STANNARD, M.; SLOMAN, G.; SANGSTER, L. Haemodynamic effects of lignocaine in acute myocardial infarction. Br. Med. J., London, 2, 468-9, 1968.
50. JEWITT, D.E.; KISHON, Y.; THOMAS, M. Lidocaine in the management of arrhythmias after myocardial infarction. Lancet (1), London, 266, 1968.
51. ROWLAND, M.; THOMSON, P.D.; GRICHARD, A.; MELMON, K.L. Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects. Ann. N. Y. Acad. Sci., New York, 179: 383-98, 1971.
52. BOYES, R.N.; SCOTT, D.B.; JEBSON, P.J.; GODMAN, M.J.; JULIAN, D.G. Pharmacokinetics of lidocaine in man. Clin. Pharmacol. Ther., Oxford, 12 (1): 105-16, 1971.
53. THOMSON, P.D.; ROWLAND, M.; COHN, K.; STEINBRUNN, W.; MELMON, K.L. Critical differences in the pharmacokinetics of lidocaine between normal and congestive heart failure patients. (ABSTR). Clin. Res. Thorofare, 17: 140, 1969.
54. GIANELLY, R.E.; von der GPOEBEN, J.O.; SPIVACK, A.P.; HARRISON, D.C. Effect of lidocaine on **ventricular** arrhythmias in patients with coronary heart disease. N. Engl. J. Med., Boston, 277 (23): 1215, 1967.
55. HARRISON, D.C. & ALDERMAN, E.L. The pharmacology and clinical use of lidocaine as an antiarrhythmic drug. Mod. Treat., New York, 9(1): 139-75, 1972.
56. FRIEDEN, J. Antiarrhythmic drugs. Part. VII. Lidocaine as an antiarrhythmic agent. Am. H. J., St. Louis, 70 (5): 713-5, 1965.
57. WELLINS, S.L. Hipersensitivity to lidocaine hydrochloride. Oral Surgery, St. Louis, 28(5): 761-3, 1969.

58. SPEAR, J.F.; MICHELSEN, E.L.; SPIELMAN, S.R.; MOORE, E.N. The origin of ventricular arrhythmias 24 hours following experimental anterior septal coronary occlusion. Circulation, Dallas, 55(6): 844-52, 1977.
59. EL-SHERIF, N.; MAYORGA-CORTES, A.; MYERBURG, R.; LAZZARA, R. Accelerated ventricular rhythms in acute myocardial infarction and differential effect of lidocaine. Circulation, Dallas, 55-56(4): Suppl. III 66, 1977.
60. IMANISHI, S. & SURAWICZ, B. Lidocaine-resistant automaticity in depolarized guinea pig ventricular myocardium. Circulation, Dallas, 49-50 (4): Suppl. III 145, 1974.
61. ROSEN, M.R.; HOFFMANN, B.F.; WIT, A.L. Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. II. Relationship of normal and abnormal electrical activity of cardiac fibers to the genesis of arrhythmias. B. Reentry. Section I e II. Am. H. J., St. Louis, 88 (5): 664-70, 798-806, 1974.
62. WIT, A.L.; CRANFIELD, P.F.; HOFFMANN, B.F. Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system. II Single and sustained circus movement in networks of canine and bovine Purkinje fibers. Circ. Res., Dallas, 30(1): 11-22, 1972.
63. LAZZARA, R.; EL-SHERIF, N.; BEFELER, B.; SCHERLAG, B.J. Lidocaine action on depressed cardiac cells. Circulation, Dallas, 51-52 (4): Suppl. II 85, 1975.
64. OBAYASHI, K.; HAYAKAWA, H.; MANDEL, W.J. Interrelationship between external potassium concentration and lidocaine: Effects on canine Purkinje fiber. Am. H.J., St. Louis, 89 (2): 221-6, 1975.
65. LAZZARA, R.; EL-SHERIF, N.; SCHERLAG, B.J. Early and late effects of coronary artery occlusion on canine Purkinje fibers. Circ. Res., Dallas, 35(3): 391-9, 1974.
66. BRENNAN, F.J.; WIT, A.L.; CRANFIELD, P.F. Electrophysiological effects of lidocaine on depressed cardiac Purkinje fibers. Circulation, Dallas, 51-52(4): Suppl. II 85, 1975.
67. WIT, A.L.; HOFFMAN, B.F.; CRANFIELD, P.F. A possible cause of slow conduction and reentry in myocardial infarction. Circulation, Dallas, 44(4): Suppl. II 85, 1971.
68. WIT, A.L.; HOFFMAN, B.F.; CRANFIELD, P.F. Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system I. Return extrasystole in canine Purkinje fibers. Circ. Res., Dallas, 30 (1): 1-10, 1972.

69. KUPERSMITH, J.; ANTMAN, E.M.; HOFFMAN, B.F. In vivo electrophysiological effects of lidocaine in canine acute myocardial infarction. Circ. Res., Dallas, 36(1): 84-91, 1975.
70. KRÄMER, B.; GULKER, H.; MEESMANN, W. The effects of lidocaine on the ventricular fibrillation threshold and primary ventricular fibrillation following acute experimental coronary occlusion. Basic. Res. Cardiol., Darmstadt, 76(1): 29-43, 1981.
71. BLEIFELD, W.; MERX, W.; HEINRICH, K.W. Controlled trial of prophylactic treatment with lidocaine in acute myocardial infarction. Eur. J. Clin. Pharmacol., Berlin, 6(2): 119-26, 1973.
72. NAGLE, R.E. & PILCHER, J. Lignocaine for arrhythmias, Lancet, London, 1(7550): 1039, 1968.
73. KAUFMAN, G. Lignocaine for arrhythmias. Lancet, London, 1(7547): 862, 1968.
74. ELHARRAR, V.; GAUM, W.E.; ZIPES, D.P. Effect of drugs on conduction delay and incidence of ventricular arrhythmias induced by acute coronary occlusion in dogs. Am. J. Cardiol., New York, 39(4): 544-9, 1974.
75. GEDDES, J.S.; WEBB, S.; PANTRIDGE, J.F. Limitations of lignocaine in control of early ventricular dysrhythmias complicating acute myocardial infarction. Br. H. J., London, 34(7): 964-5, 1972.
76. HOPE, R.R.; SCHERLAG, B.J.; LAZZARA, R. Dual effect of lidocaine on reentrant myocardial infarction arrhythmias. Circulation, Dallas, 56(4): Suppl. III 160, 1977.
77. SEIPEL, L. & BREITHARDT, G. Propafenone - a new antiarrhythmic drug. Europ. Heart. J., London, 1(4): 309-13, 1980.
78. CONNOLLY, S.J.; KATES, R.E.; LEBSACK, C.S.; HARRISON, D.C.; WINKLE, R.A. Clinical pharmacology of propafenone. Circulation, Dallas, 68(3): 589-96, 1983.
79. ALDOR, E. & HEEGER, H. Propafenon - ein neues antiarrhythmikum. Dtsch. Med. Wochenschr., Stuttgart, 101(36): 1318-22, 1976.
80. WIEBRINGHAUS, E.; SEIPEL, L.; BREITHARDT, G.; LOOGEN, F. Langzeitergebnisse mit dem neuen antiarrhythmikum Propafenon unter Berücksichtigung der plasmapiegel. Z. Kardiologie, Darmstadt, 66(11): 625-32, 1977.

81. KELLER, K.; MEYER-ESTORF, G.; BECK, P.A.; HOCHREIN, H. Correlation between serum concentration and pharmacological effect on atrioventricular conduction time of the antiarrhythmic drug Propafenone*. Europ. J. Clin. Pharmacol., Berlin, 13(1): 17-20, 1978.
82. KUKOVETZ, W.R.; POCH, G.; HOLZMANN, S.; WURM, A.; PAIETTA, E. Wirkung von propafenon auf phosphodiesterase, koronararterien und herz. In: Hochrein, H.; Hapke, H.J.; Beck, O.A. Fortschritte in der pharmakotherapie von herzhhythmusstörungen. 10 Internationales Propafenon-Symposium in Berlin. Gustav Fischer, Stuttgart, 1977, 9p.
83. PAIETTA, E.; PÖCH, G.; KUKOVETZ, W.R. Analyse der - blockerwirkung von propafenon (S A 79). In Hochrein, H.; Hapke, H.J.; Beck, O.A. Fortschritte in der pharmakotherapie von herzhhythmusstörungen. 10 Internationales Propafenon-Symposium in Berlin, Gustav Fischer, Stuttgart, 1977, 20p.
84. BERGMANN, M. & BOLTE, H.D. Elektrophysiologische untersuchungen mit propafenon and myokardialen einzelfasern. In Hochrein, H.; Hapke, H.J.; Beck, O.A. Fortschritte in der pharmakotherapie von herzhhythmusstörungen. 10 Internationales Propafenon-Symposium in Berlin. Gustav Fischer, Stuttgart, 1977, 29p.
85. KOHLHARDT, M. Der einfluss von propafenon auf der transmembranaren Na⁺ und Ca⁺⁺ - strom der warmblueter myokardfaser-membran. In: Hochrein, H.; Hapke, H.J.; Beck, O.A. Fortchritte in der pharmakotherapie von herzhhythmusstörungen. 10 Internationales Propafenon-Symposium in Berlin. Gustav Fischer, Stuttgart, 1977, 35p.
86. SINGH, B.N. & NADEMANEE, K. Amiodarone and thyroid function: Clinical implications during antiarrhythmic therapy. Am. H. J., St. Louis, 106(4-Part 2): 857-69, 1983.
87. VASTSAEGER, M.; GILLOT, P.; RASSON, G. Etude clinique d'une nouvelle medication antiangoureuse. Acta Cardiol., Bruxelles, 22(5): 483-500, 1967.
88. CHARLIER, R.; DELAUNOIS, G.; BAUTHIER, J.; DELTOUR, G. Recherches dans la série des benzofuranes. XL. Propriétés antiarythmiques de l'amiodarone. Cardiologia, Basel, 54(2): 88-90, 1969.
89. SINGH, B.N. & VAUGHAN WILLIAMS, E.M. The effect of amiodarone a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. Br. J. Pharmacol., London, 39 (8): 657-67, 1970.
90. Van SCHEPDAEL, J. & SOLVAY, H. Etude clinique de l'amiodarone dans les troubles du rythme cardiaque. Presse Med., Paris, 78(42): 1849-50, 1970.

91. ROSENBAUM, M.B.; CHIALE, P.A.; RYBA, D.; ELIZARI, M.V. Control of tacharrhythmias associated with WOLFF-PARKINSON-WHITE syndrome by amiodarone hydrochloride. Am. J. Cardiol., New York, 34(2): 215-23, 1974.
92. PRITCHARD, D.A.; SINGH, B.N.; HURLEY, P.J. Effects of amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease. Br. Heart. J., London, 37(8): 856-60, 1975.
93. BURGER, A.; DINICHERT, O.; NICOD, P.; JENNY, M.; LEMARCHAND-BERAND, P.; VALLOTON, M.B. Effect of amiodarone on serum triiothyronine thyroxin and thyrotopin: A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. J. Clin. Invest., Boston, 58(2): 255-9, 1976.
94. JONCKHEER, M.H.; BLOCKX, P.; BROECKAERT, I.; CORNETTE, C.; BECKERS, C. Low T3 syndrome in patients chronically treated with an iodine-containing drug; amiodarone. Clin. Endocrinol., Oxford, 9(1): 27-35, 1978.
95. SINGH, B.N. A study of the pharmacological actions of certain drugs and hormones with a particular reference to cardiac muscle (thesis). University of Oxford, England, 1971.
96. FRADKIN, J.E. & WOLFF, J. Iodide - induced thyrotoxicosis. Medicine, Baltimore, 62(1): 1-20, 1983.
97. KLEIN, I. & LEVEY, G.S. Iodide excess and thyroid function. Ann. Int. Med., Philadelphia, 98(3): 406-7, 1983.
98. HOLT, D.W.; TUCKER, G.T.; JACKSON, P.R.; STOREY, G.C.A. Amiodarone pharmacokinetics. Am. H.J., St. Louis, 106 (4-Part 2): 840-7, 1983.
99. De BOER, L.W.V.; NOSTA, J.J.; KLONER, R.A.; BRAUNWALD, E. Studies of amiodarone during experimental myocardial infarction: Beneficial effects on hemodynamics and infarct size. Circulation, Dallas, 65(3): 508-12, 1982.
100. SINGH, B.N.; JEWITT, D.E.; DOWNEY, J.M.; KIRK, E.; SONNENBLICK, E.H. Effects of amiodarone and L 8040, novel anti-anginal and anti-arrhythmic drugs, on cardiac and coronary haemodynamics and on cardiac intracellular potentials. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., Oxford, 3(5): 427-42, 1976.
101. CÔTE, P.; BOURASSA, M.G.; DELAYE, J.; JANIN, A.; FROMENT, R.; DAVID, P. Effects of amiodarone on cardiac and coronary hemodynamics and on myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. Circulation, Dallas, 59(6): 1165-71, 1979.

102. HEGER, J.J.; PRYSTOWSKY, E.N.; ZIPES, D.P. Relationship between amiodarone dosage, drug concentrations, and adverse side effects. Am. H.J., St. Louis, 106 (4 Part 2):931-5, 1983.
103. HARRIS, L.; McKENNA, W.J.; ROWLAND, E.; KRIKLER, D.M. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. Am. H.J., St. Louis, 106 (4 Part 2): 916-921, 1983.
104. INGRAM, D.V. Ocular effects in long-term amiodarone therapy. Am. H.J., St. Louis, 106(4 Part 2): 902-4, 1983.