

Terapia de Resgate com Amiodarona em Crianças com Grave Disfunção Ventricular Esquerda Causada por Veneno de Escorpião

Antiadrenergic Rescue Therapy with Amiodarone in Children with Severe Left Ventricular Dysfunction Secondary to Scorpion Envenomation

Justo J. Santiago^{1,2,3}, Carmen A. Mazzei de Dávila^{2,3}, Diego F. Davila^{1,2,3}, Jose H. Donis^{1,2,3}, Vanesa Villaroel³

Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de los Andes¹; Hospital Universitario de los Andes²; Universidad de los Andes³, Mérida, Venezuela

Resumo

Fundamento: As crianças picadas por escorpião, pressintam ativação maciça do sistema nervoso simpática com vários graus de disfunção sistólica ventricular esquerda.

Objetivo: Testar um protocolo de resgate em crianças com grave disfunção ventricular esquerda causada por picada de escorpião.

Métodos: Quatro crianças após serem picadas por escorpião foram submetidas a: Encubação endotraqueal e suporte respiratório, eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma e determinação sérica da norepinefrina e troponina I. As análises foram repetidas após 12, 24 e 48 horas. As seguintes medicações intravenosas foram administradas: dobutamina 4-6 µg/kg/min; amiodarona 3 mg/kg durante duas horas, com dose de manutenção de 5 mg/kg/dia; e furosemida 0,5 mg/kg. Amiodarona, dobutamina e furosemida foram administradas durante as primeiras 48 horas. Bloqueadores beta-adrenérgicos e inibidores da enzima conversora da angiotensina foram administrados até 48 após a internação, uma vez que o estado clínico havia melhorado e a fração de ejeção ventricular esquerda encontrava-se acima de 0,35%.

Resultados: Na admissão, a dosagem da norepinefrina foi 1.727,50 ± 794,96 pg/ml, a de troponina I 24,53 ± 14,09 ng/ml e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi 0,20 ± 0,056. Após 12 horas, os níveis séricos de norepinefrina e de troponina I diminuíram para a metade dos valores iniciais e a fração de ejeção aumentou para 0,32 ± 0,059. Durante as 24 e 48 horas subsequentes, a fração de ejeção elevou-se para 0,46 ± 0,045 (p < 0,01) e a norepinefrina e de troponina I diminuíram para 526,75 ± 273,73 (p < 0,02) e 2,20 ± 2,36 (p < 0,02) respectivamente.

Conclusão: É bem provável que a amiodarona, ao agir como neuromodulador, seja responsável pela redução rápida e progressiva dos níveis séricos de norepinefrina. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(1) : 18-24)

Palavras-chave: Venenos de escorpião, norepinefrina, amiodarona, betaagonistas.

Abstract

Background: Children with scorpion envenomation have massive sympathetic activation and variable degrees of left ventricular systolic dysfunction.

Objective: To evaluate a rescue protocol for children with severe left ventricular dysfunction secondary to scorpion envenomation.

Methods: Four children, after scorpion envenomation, were subjected to a rescue protocol for acute left ventricular dysfunction: Endotracheal intubation and respiratory assistance, electrocardiograms, chest x-Ray, echocardiograms and blood samples for norepinephrine and troponin I serum levels. Samples and echocardiograms were repeated at 12, 24 and 48 hours. Intravenous medications: Dobutamine: 4-6 µg/kg/min. Amiodarone: 3 mg/kg during a 2 hour period. Maintenance: 5 mg/kg/day. Furosemide: 0.5 mg/kg/dose. Diuretics were given when the systemic blood pressure was above percentile fifty. Amiodarone, Dobutamine and Furosemide were administered during the first 48 hours. Beta-adrenergic blockers and angiotensin converting enzyme were given, at 48 hours after admission, once the left ventricular Ejection fraction > 0.35 and the clinical status had improved.

Results: On admission, norepinephrine was 1,727.50 ± 794.96 pg/ml, troponin I 24.53 ± 14.09 ng/ml and left ventricular ejection fraction 0.20 ± 0.056. At twelve hours, norepinephrine and troponin I serum levels were down to half of the initial values and the ejection fraction increased to 0.32 ± 0.059. During the next 24 and 48 hours, the ejection fraction rose to 0.46 ± 0.045, (p < 0.01) and norepinephrine and troponin diminished to 526.75 ± 273.73 (p < 0.02) and 2.20 ± 2.36 (p < 0.02) respectively.

Conclusion: Amiodarone, by acting as a neuromodulator, is very likely responsible for the early and progressive decrease of serum norepinephrine. (Arq Bras Cardiol 2010;94(1):18-23)

Key words: Scorpion venoms; norepinephrine; amiodarone; adrenergic beta-agonists

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Justo J. Santiago •

Av. Fernandes Peña con Monseñor Chacon, residencias el Tepuy Apto 4-a – Ejido – 5111, Mérida, Venezuela

E-mail: : justos@ula.ve

Artigo recebido em 12/12/06; revisado recebido em 16/07/07; aceito em 09/10/07.

Introdução

Identificamos, em Mérida, na Venezuela, áreas geográficas distintas em que a picada de escorpião é potencialmente letal^{1,2}. Nossas descobertas iniciais indicaram que as manifestações clínicas eram predominantemente cardiovasculares (isto é, edema pulmonar e choque cardiogênico). Em uma segunda investigação clínica, realizamos ecocardiogramas bidimensionais e determinamos os níveis séricos de norepinefrina para avaliar simultaneamente a função cardíaca e a ativação simpática³. Nossos resultados revelaram que, nas crianças picadas por escorpião, o edema pulmonar e o choque cardiogênico eram acompanhados por uma ativação maciça do sistema nervoso simpático e por vários graus de disfunção sistólica ventricular esquerda reversível.

Os mecanismos pelos quais o veneno do escorpião provoca lesão miocárdica e disfunção sistólica ainda são objetos de grande controvérsia⁴⁻⁹. Acredita-se que a ativação do sistema nervoso simpático^{9,10} e os efeitos diretos do veneno sobre o miocárdio¹¹⁻¹² sejam responsáveis pela lesão miocárdica e disfunção sistólica. Os resultados dos exames histopatológicos em casos de morte por picada de escorpião em seres humanos mostraram evidências inequívocas de miocitólise coagulante^{3,7,13}. Essas lesões, conhecidas como faixas de contração miocárdica, são consideradas a principal característica da cardiotoxicidade das catecolaminas¹⁴. Além disso, os níveis de troponina cardíaca, um marcador biológico de necrose miocárdica, registrados no momento da internação aumentam entre 24 e 36 horas após a picada^{15,16}.

Crianças com edema pulmonar e choque cardiogênico causados por picada de escorpião geralmente apresentam um quadro clínico crítico e instabilidade hemodinâmica^{4,17}. O objetivo do tratamento médico é fornecer assistência cardiorrespiratória para aumentar a perfusão e a oxigenação tecidual¹⁸. O ideal é que a cardioproteção contra a cardiotoxicidade da catecolamina se baseie no uso de antagonistas beta-adrenérgicos^{19,20}. Entretanto, a presença de depressão aguda da função sistólica impede a administração desses medicamentos utilíssimos^{3,17,21,22}. Por esse motivo, usamos a ação simpatolítica da amiodarona oral e intravenosa como terapia de resgate para crianças com grave disfunção ventricular esquerda causada por picada de escorpião²³.

Métodos

Crianças encaminhadas ao Setor de Emergência Pediátrica do Hospital Universitário de Los Andes entre novembro de 2003 e novembro de 2004 com diagnóstico clínico de envenenamento por picada de escorpião e edema pulmonar ou choque cardiogênico foram tratadas de acordo com o seguinte protocolo de resgate para grave disfunção sistólica ventricular esquerda.

Na internação, depois que os pais das crianças assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo médico, que constatou instabilidade hemodinâmica. Intubação endotraqueal e suporte respiratório foram empregados quando necessário. Todos os pacientes foram submetidos aos seguintes exames não-invasivos: eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma bidimensional e exames de sangue. A

coleta de sangue para análise incluiu amostras especiais para determinação de norepinefrina por cromatografia líquida de alta pressão¹⁹ e troponina I por imunoenensaio enzimático (Immulate Automated Analyser, EUA). Nesse método, os valores normais de troponina I são inferiores a <1 ng/ml. As amostras de sangue e os ecocardiogramas bidimensionais foram repetidos 12, 24 e 48 horas após a internação, sendo que o pesquisador responsável por essa parte do protocolo não tinha conhecimento do quadro clínico do paciente. Este protocolo foi aprovado pelo Conselho de Ética e Pesquisas em Seres Humanos do Instituto de Investigaciones Cardiovasculares da Universidad de Los Andes.

Com base nos achados clínicos e ecocardiográficos de choque cardiogênico e grave depressão da função sistólica ventricular esquerda (Tabela 1: fração de ejeção $0,20 \pm 0,056$), o seguinte protocolo foi empregado:

- 1) Dobutamina intravenosa: 4 a 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
- 2) Amiodarona intravenosa: 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante duas horas, e dose de manutenção de 5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$ ²⁴
- 3) Furosemida: 0,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dose}$.
- 4) Digitálicos: 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$.

Os diuréticos foram administrados quando a pressão arterial sistêmica estava acima do quinquagésimo percentil²⁵. Amiodarona, dobutamina e furosemida foram administradas durante as primeiras 48 horas. Betabloqueadores (carvedilol 0,04 mg/kg de doze em doze horas) e inibidores da enzima conversora da angiotensina (captopril 0,01 mg/kg de oito em oito horas)²⁶ foram administrados até 48 horas da internação, uma vez que os pacientes apresentaram melhora da função ventricular esquerda (fração de ejeção $> 0,35$) e do quadro clínico. As doses de dobutamina, amiodarona e furosemida foram reduzidas progressivamente até serem suspensas.

Os resultados são apresentados com média \pm DP. A análise estatística dos resultados ecocardiográficos, neuro-hormonais e bioquímicos foi realizada por análise de variância para medidas repetidas, regressão linear e análise de correlação. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Tabela 1 - Características clínicas, epidemiológicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas basais

Idade	7,50 \pm 5,06 anos
Sexo: Masculino	2
Feminino	2
Tempo transcorrido entre o acidente e a administração de antiveneno	7,0 \pm 4,54 horas
Frequência cardíaca	154,50 \pm 27,52 bpm
Frequência respiratória	60 \pm 10,14 incursões/min
Pressão arterial sistêmica	< 3° percentil
Fração de ejeção do VE*	0,20 \pm 0,056
Eletrocardiograma	infradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais

Valores expressos em média \pm DS *Ventriculo esquerdo.

Resultados

Quatro crianças picadas por escorpião foram encaminhadas ao setor de emergência do Hospital Universitário de Los Andes em Mérida, Venezuela. As crianças eram procedentes de áreas rurais no sudoeste da Venezuela e foram tratadas com antiveneno no local do acidente (soro antiescorpionico, Centro de Biotecnologia da Universidad Central de Caracas, Venezuela).

Características clínicas, epidemiológica, eletrocardiográficas e ecocardiográficas

Como mostra a tabela 1, dois pacientes eram do sexo masculino e dois eram do sexo feminino, com idades entre 3 e 14 anos. O tempo transcorrido entre o acidente e a administração do antiveneno foi de $7,0 \pm 4,54$ horas. As frequências cardíaca e respiratória estavam acentuadamente aumentadas, e a pressão arterial estava abaixo do terceiro percentil.

O eletrocardiograma dos quatro pacientes estava normal (Figura 1), e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo estava bastante deprimida ($0,20 \pm 0,056$).

Alterações ecocardiográficas, neuro-hormonais e bioquímicas durante a administração do protocolo de resgate para disfunção sistólica ventricular esquerda

Na internação, os níveis séricos de norepinefrina ($1.727,50 \pm 794,96$ ng/ml) e troponina I ($24,53 \pm 14,09$) estavam consideravelmente elevados, e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo estava gravemente deprimida ($0,20 \pm 0,056$) (Tabela 2, Figura 1A). Doze horas após a implementação deste protocolo de resgate, os níveis séricos médios de norepinefrina ($p < 0,02$) e troponina I haviam caído para a metade dos valores iniciais, e a fração de ejeção havia aumentado de $0,20 \pm 0,056$ para $0,32 \pm 0,059$. Durante as 48 horas subseqüentes, a fração de ejeção retornou a valores próximos do normal ($0,46 \pm 0,045$, $p < 0,01$) e os

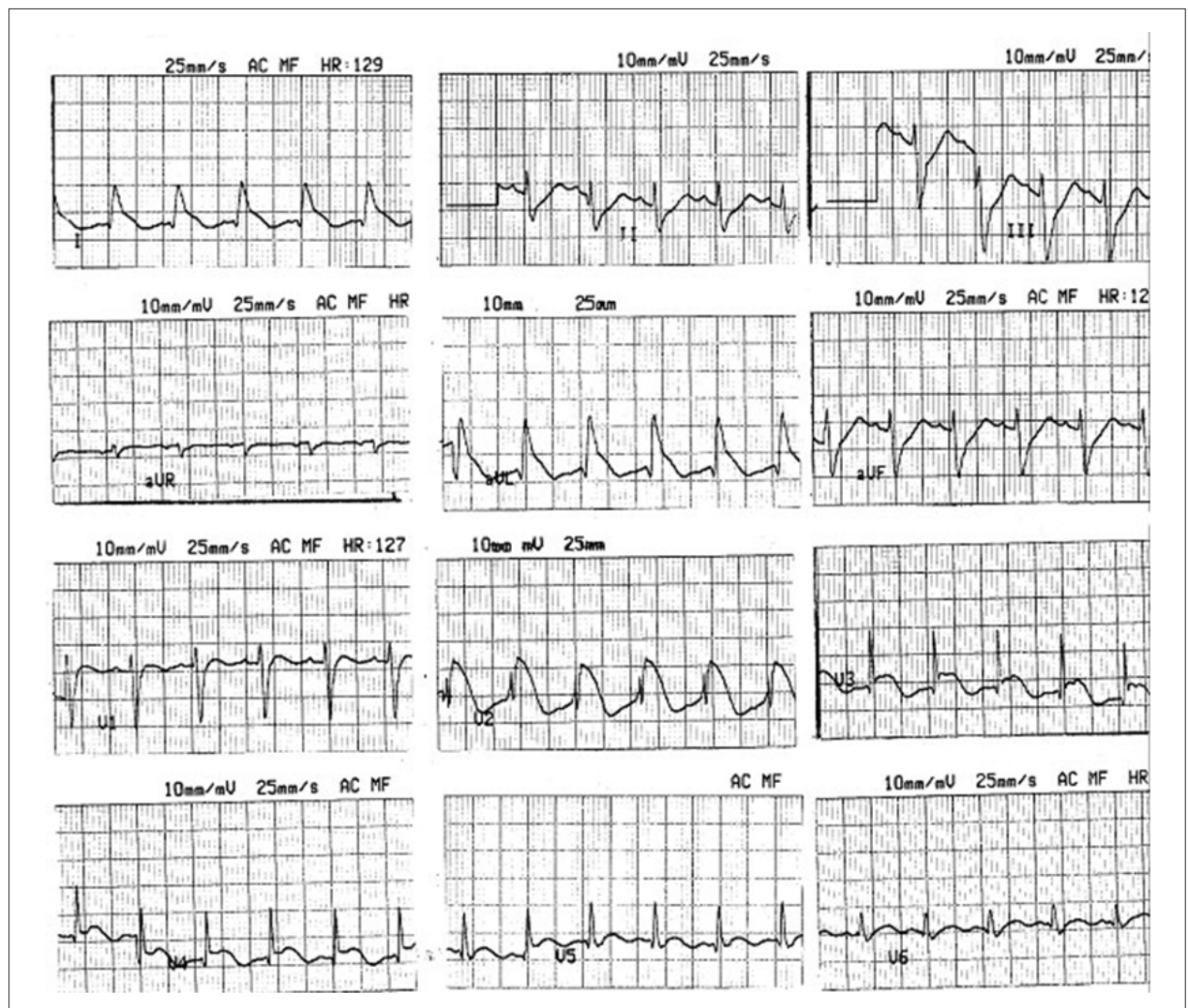


Fig. 1 - Eletrocardiograma de superfície no momento da internação Caso N° 2. Supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais (V2-V5) e nas derivações dos membros (DI-aVL).

Tabela 2 - Alterações ecocardiográficas, neuro-hormonais e bioquímicas durante a administração do protocolo de resgate para disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

	Basais	12 horas	24 horas	48 horas
Norepinefrina (pg/ml)	1.727,50 ± 795,96	858,50±433,16***	1.159 ± 1.119,16	526,75 ±273.73***
Troponin(ng/ml)	24,53 ±14,09	14,05 ± 6,55	5,43 ± 3,57 *	2,20 ± 2,36***
Fração de ejeção	0,20 ±0,056	0,32 ± 0,059	0,39 ± 0,043 *	0,46 ± 0,045•

* $p < 0,002$, • $p < 0,01$, ** $p < 0,04$, *** $p < 0,02$

marcadores bioquímicos de ativação simpática ($p < 0,02$) e necrose miocárdica ($p < 0,002$) também diminuíram significativamente (Tabela 2).

A figura 2 ilustra a melhora extraordinária na motilidade da parede septal e na função ventricular esquerda. Observou-se uma correlação inversa e significativa entre os níveis séricos de norepinefrina ($r = -0,76$, $p < 0,004$) e troponina I ($r = -0,60$, $p < 0,01$) e a fração de ejeção. Em contrapartida, houve uma correlação direta e significativa entre os níveis séricos de norepinefrina e troponina T ($r = 0,60$, $p < 0,01$) (Figura 3).

Discussão

Os ecocardiogramas bidimensionais e os parâmetros hemodinâmicos revelaram sistematicamente a existência de depressão aguda da função ventricular esquerda^{17,4}. Embora os resultados dos exames histopatológicos e bioquímicos tenham documentaram a presença de cardiotoxicidade por catecolaminas^{4,14,6} e necrose miocárdica^{5,7}, o tratamento clínico atual das manifestações cardiovasculares decorrentes de picada de escorpião baseia-se principalmente em ventilação mecânica e suporte inotrópico positivo^{17,18}. Além disso, estudos clínicos e experimentais indicaram claramente

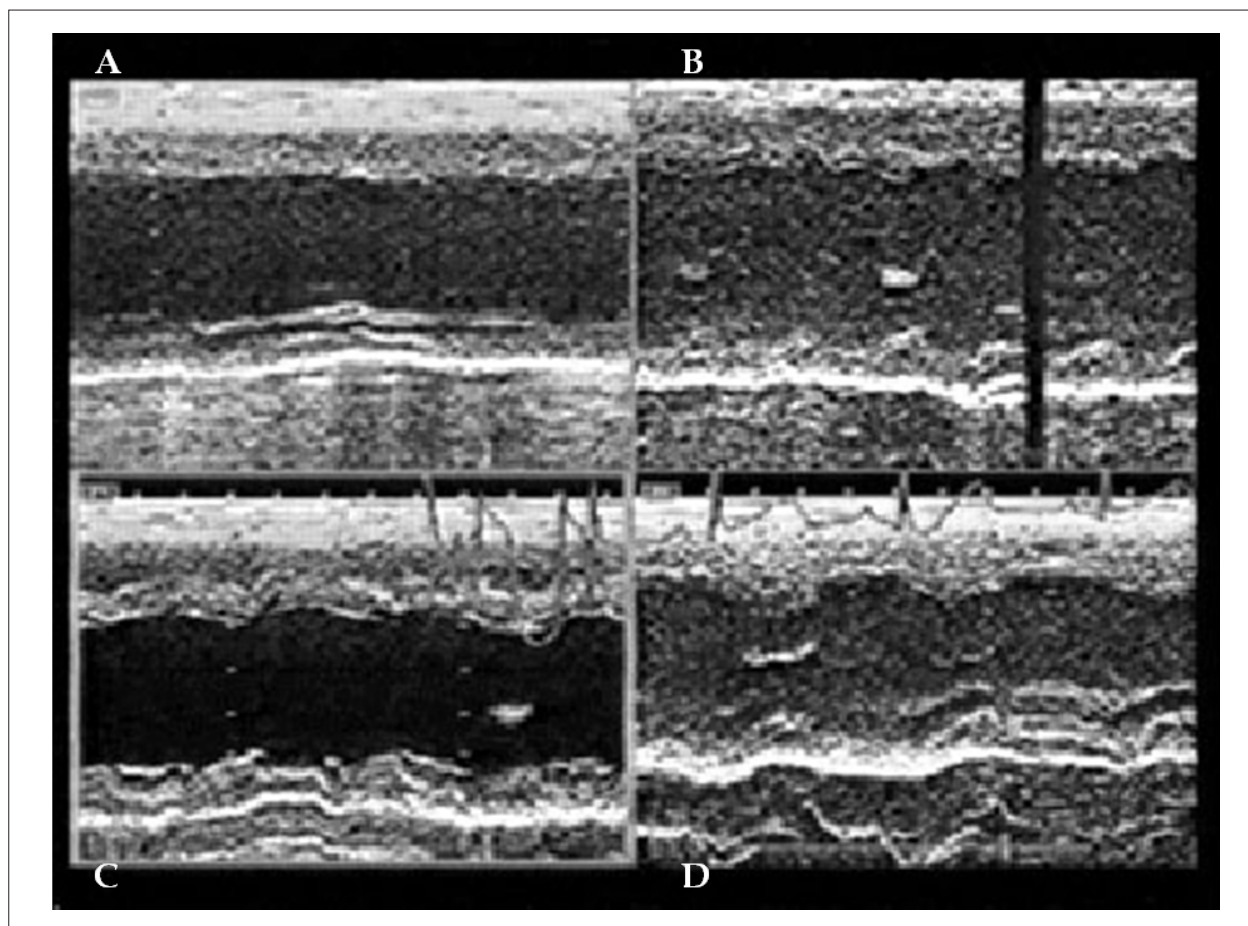


Fig. 2 - Alterações eletrocardiográficas, neuro-hormonais e bioquímicas durante a administração do protocolo de resgate para disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. No momento da internação (A), a função sistólica ventricular esquerda está gravemente deprimida, o septo ventricular está acinético e a parede inferior do ventrículo estava hipocinética. Melhora progressiva da motilidade das paredes inferior e septal 12 (B) 24 (C) e 48 (D) horas.

que agonistas beta-adrenérgicos podem aumentar os efeitos deletérios da ativação simpática maciça no miocárdio^{27,28}.

Crianças com disfunção sistólica aguda do ventrículo esquerdo causada por picada de escorpião precisam de suporte inotrópico positivo por meio de catecolaminas endógenas e agonistas beta-adrenérgicos exógenos¹⁸. Em uma tentativa de modular a ativação simpática maciça provocada pelo veneno do escorpião e minimizar a necessidade de suporte inotrópico positivo com agonistas beta-adrenérgicos, empregamos um protocolo de resgate antiadrenérgico para depressão aguda da função sistólica ventricular esquerda. O protocolo de resgate baseia-se nos efeitos favoráveis da amiodarona intravenosa em crianças gravemente enfermas²³. A administração intravenosa de amiodarona tem efeitos simpalolíticos e vagotônicos²⁹. Além disso, a amiodarona reduz seletivamente o fluxo eferente simpático para o coração e melhora a função ventricular esquerda³⁰⁻³³.

No momento da internação, nossos pacientes com depressão aguda da função ventricular esquerda apresentaram evidências bioquímicas de ativação simpática maciça e necrose miocárdica. Os níveis séricos de norepinefrina e troponina I estavam acentuadamente elevados. Doze horas após a implementação do protocolo antiadrenérgico de resgate para disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, ecocardiogramas e dosagens de troponina I e norepinefrina seriados mostraram uma melhora extraordinária da função ventricular esquerda e redução do grau de ativação

simpática e necrose miocárdica. Durante esse período, nossos pacientes foram tratados com diuréticos, agonistas beta-adrenérgicos e amiodarona. Sabe-se que os diuréticos e agonistas beta-adrenérgicos aumentam a ativação simpática e a taxa de mortalidade na presença de disfunção ventricular esquerda^{34,35}, ao passo que a amiodarona tem efeitos opostos sobre a ativação simpática e a taxa de mortalidade^{22,36}. Portanto, os efeitos bastante favoráveis do nosso protocolo antiadrenérgico de resgate provavelmente se devem aos efeitos simpalolíticos e vagotônicos da amiodarona²⁹⁻³¹.

Os níveis séricos de norepinefrina estão diretamente correlacionados com a troponina I e inversamente correlacionados com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Uma possível explicação para esses achados foi oferecida por um recente estudo clínico que avaliou simultaneamente a perfusão miocárdica, a função ventricular esquerda e a motilidade regional da parede ventricular⁶. Os defeitos reversíveis de perfusão miocárdica estavam topograficamente associados com anormalidades na motilidade regional da parede ventricular. Além disso, a melhora da função ventricular esquerda e da motilidade da parede ventricular ocorreu concomitantemente com a normalização da perfusão miocárdica. Em outras palavras, é bem provável que a norepinefrina, por meio de seus efeitos diretos sobre o miocárdio (isto é, necrose) e sobre

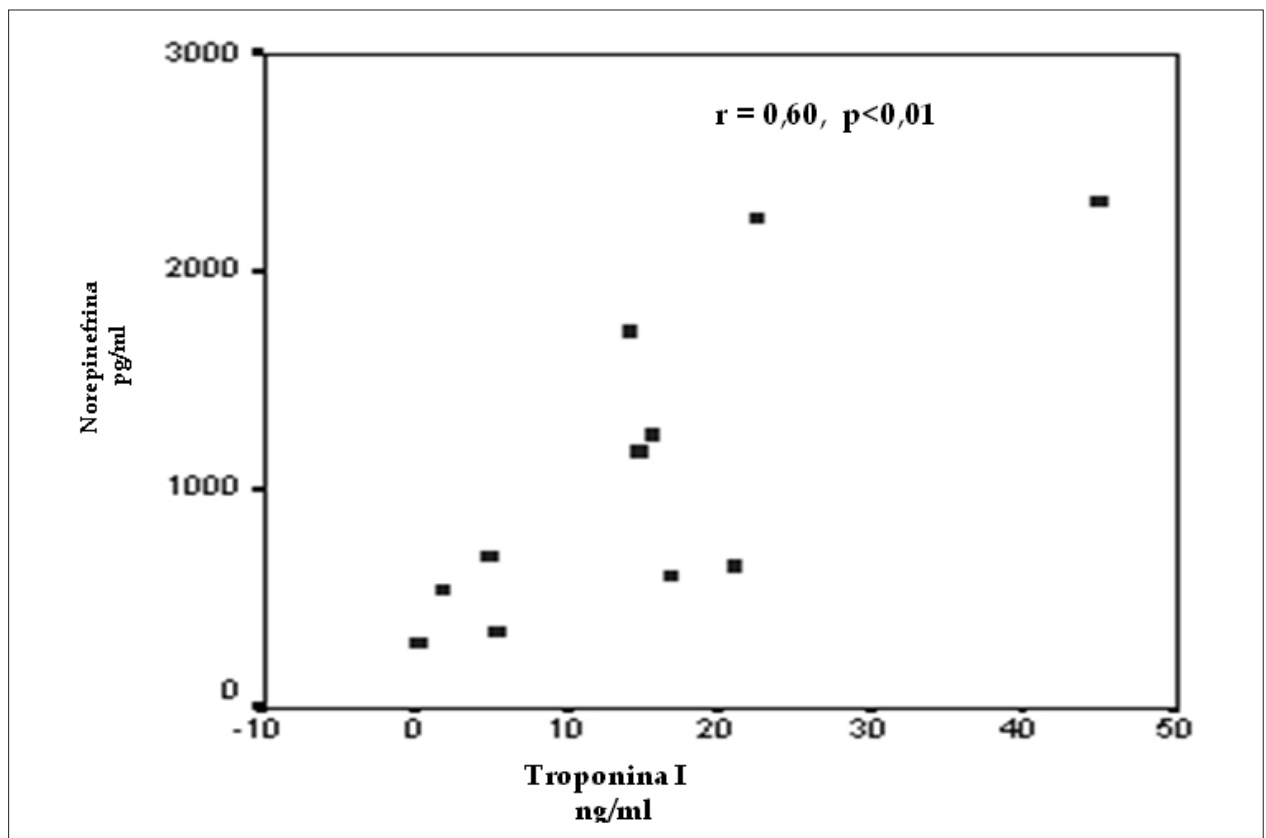


Fig. 3 - Análise da correlação entre os níveis séricos de norepinefrina e troponina. Observa-se uma correlação direta e significativa entre os níveis de norepinefrina e troponina ($r = 0,60$, $p < 0,01$).

a microcirculação coronariana (isto é, vasoespasmo), seja responsável tanto pela necrose miocárdica quanto pela disfunção sistólica ventricular esquerda.

Conclusão

Por fim, nossos pacientes tinham recebido antiveneno no local do acidente³⁷. Entretanto, o tempo transcorrido entre o acidente e a administração do antiveneno extrapolou o tempo ideal para seus efeitos benéficos¹. Provavelmente isso

explica o desenvolvimento de edema pulmonar e choque cardiogênico². Vale ressaltar que esse foi um estudo aberto e não-randomizado baseado em um pequeno número de casos. Nossos achados encorajadores oferecem uma alternativa terapêutica para uma estratégia potencialmente danosa baseada em doses elevadas e administração prolongada de agonistas beta-adrenérgicos. É preciso que seja efetuado um protocolo de resgate randomizado sobre os efeitos neuromodulatórios da amiodarona.

Referências

1. Mazzei C, Fuenmayor A, Salgar N, Gonzales Z, Dávila D. Scorpion envenomation in Mérida, Venezuela. *Toxicon*. 1997; 35: 1459-62.
2. Mazzei C, Dávila D, Gonzales M, Dávila D, Pamoni P. Identificación de especies de escorpiones en el Estado Mérida. [Tesis]. Venezuela: Colegio San Luis de Mérida, Venezuela: 1999.
3. Mazzei de D'Ávila CA, D'Ávila DF, Donis JH, Bellabarba GA, Villarreal V, Barboza JS. Sympathetic nervous system activation, antivenin administration and cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. *Toxicon*. 2002; 40: 1339-46.
4. Bahloul M, Kallel H, Rekik N, Ben Hamida C, Chelly H, Bouaziz M. Cardiovascular dysfunction following scorpion envenomation: mechanisms and pathophysiology. *Press Med*. 2005; 34 (2pt1): 115-20.
5. Cupo P, Jurca M, Acedo M, Oliveira J, Hering S. Severe scorpion envenomation in Brazil. Clinical laboratory and anatomopathological aspects. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1994; 36: 67-76.
6. Cupo P, Figueiredo AB, Filho AP, Pintya A, Tavares Jr. G, Caligaris F, et al. Acute left ventricular dysfunction of severe scorpion envenomation is related to myocardial perfusion disturbance. *Int J Cardiol*. 2007; 116 (1): 98-106.
7. Daisley H, Alexander D, Pitt P. Acute myocarditis following Tityus trinitatus envenoming: morphological and pathophysiological characteristics. *Toxicon*. 1999; 37: 159-65.
8. Gueron M, Ilia R, Margulis G. Arthropods poisons and the cardiovascular system. *Am J Emerg Med*. 2000; 18: 708-14.
9. Ismail M. The scorpion envenomin syndrome. *Toxicon*. 1995; 33: 825-58.
10. Nouira S, Elatrous S, Besbes S, Boukef F, Devaux C, Aubrey N, et al. Neurohormonal activation in severe scorpion envenomation: correlation with hemodynamics and circulating toxin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005; 208: 111-6.
11. Uanes-Besbes L, El Atrous S, Nouira S, Aubrey N, Carayon A, El Ayeb M, et al. Direct vs. mediated effects of scorpion venom: an experimental study of the effects of a second challenge with scorpion venom. *Intensive Care Med*. 2005; 31: 441-6.
12. Teixeira A, Fontoura B, Freire L, Machado C, Camargo E, Teixeira M. Evidence for a direct action of Tityus serrulatus scorpion on the cardiac muscle. *Toxicon*. 2001; 39: 703-9.
13. Benvenuti L, Douetts K, Cardoso J. Myocardial necrosis after envenomation by the scorpion Tityus serrulatus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002; 96: 275-6.
14. Baroldi G, Mittleman R, Parolini M, Silver M, Fineschi V. Myocardial contraction bands: definitions, quantification and significance in forensic pathology. *Int J Legal Med*. 2001; 115: 142-51.
15. Cupo P, Hering S. Cardiac troponin I release after severe scorpion envenoming by Tityus serrulatus. *Toxicon*. 2002; 40: 823-30.
16. Meki A, Mohamed Z, Mohey H. Significance of assessment of serum cardiac troponin I and interleukin-8 in scorpion envenomed children. *Toxicon*. 2003; 41: 129-37.
17. Abroug F, Boujdaria R, Belghlith M, Nouira S, Bouchoucha S. Cardiac dysfunction and pulmonary edema following scorpion envenomation. *Chest*. 1991; 100: 1057-9.
18. Elatrous S, Nouira S, Besbes L, Boussarsar M, Boukef R, Marghli, et al. Dobutamine in severe scorpion envenomation: effects on standard hemodynamics, right ventricular performance, and tissue oxygenation. *Chest*. 1999; 116: 748-53.
19. Mann D, Kent R, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the human cardiac myocyte. *Circulation*. 1992; 85: 790-804.
20. Mann D. Basic mechanisms of disease progression in the failing heart: the role of excessive adrenergic drive. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998; 41 (1Suppl 1): 1-8.
21. Simoes M, Maciel B, Marin J. Reversible segmental left ventricular dysfunction caused by accidental administration of sympathomimetic drug in human. *Int J Cardiol*. 1997; 61: 93-6.
22. Choo D, Huiskes B, Jones J, Fabbri S, Hawkins L, Chatterjee, et al. Amiodarone rescue therapy for severe decompensated heart failure initially unsuitable for beta-blockers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2003; 8: 187-92.
23. Perry JC, Fenrich AL, Hulse JE, Triedman JK, Friedman RA, Lamberti JJ. Pediatric use of intravenous amiodarone: efficacy and safety in critically ill patients from a multicenter protocol. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 1246-50.
24. Vogel M. Echocardiographic analysis of regional left ventricular wall motion in normal children and neonates. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 1409-12.
25. Karnard D, Deo A, Apte N, Lohe A, Thatte S, Tilve JH. Captopril for correcting diuretic induced hypotension in pulmonary edema after scorpion sting. *Br Med J*. 1985; 298: 1430-1.
26. Dávila D, Bellabarba G, Hernandez L, Calmon G, Torres A, Barboza J, et al. Plasma norepinephrine, myocardial damage and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 1995; 52: 145-51.
27. Mendez-Castellano H, Macias-Tome C. Fundacredesa: Fundación para el Estudio de crecimiento y desarrollo del venezolano. Proyecto Venezuela, Caracas; 1993.
28. Movahed A, Reeves WC, Mehta PM, Gilliland MG, Mazingo SL, Jolly SR. Norepinephrine-induced left ventricular dysfunction in anesthetized and conscious, sedated dogs. *Int J Cardiol*. 1994; 45: 23-33.
29. Dias V, Ginecchi T, Lavelli B, Bellina V, Manzella D, Porta A, et al. Opposite effects of iv amiodarone on cardiovascular vagal and sympathetic efferent activities in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp*. 2002; 283: R543-R548.
30. Davila DF, Donis JH, Bellabarba G, Torres A, Casado J, Mazzei de Davila C. Cardiac afferents and neurohormonal activation in congestive heart failure. *Med Hypotheses*. 2000; 54: 242-53.
31. Davila DF, Nuñez T, Odreman R, Mazzei de Davila C. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2005; 101: 343-6.
32. Du XJ, Esler M, Dart A. Sympatholytic actions of intravenous amiodarone in the rat heart. *Circulation*. 1995; 91: 462-70.

33. Kaye D, Darta A, Jennings D, Esler M. Antiadrenergic effects of chronic amiodarone therapy in human heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15: 1409-12.
34. Abraham W, Adams K, Fonarow G, Contanzo M, Berowitz R, Lejemtel T, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 57-64.
35. Francis G, Siegel R, Goldsmith S, Olivari M, Levine T, Cohn J. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure: activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 1-6.
36. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelasnikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Eng J Med.* 2002; 346: 884-90.
37. Ismail, M. The scorpion envenoming syndrome: the saudi experience with serotherapy. *Toxicon.* 1994; 32:1019-26.