

Interação Entre Drogas Antiarrítmicas e Limiares de Desfibrilação em Pacientes Portadores de Cardioversor Desfibrilador Implantável

José Tarcísio Medeiros de Vasconcelos, Silas dos Santos Galvão Filho,
Cecília Monteiro Boya Barcellos

São Paulo, SP

O tratamento profilático da morte súbita sofreu, nos últimos 15 anos, profunda reformulação. A utilização de fármacos antiarrítmicos, maior alternativa disponível até a primeira metade da década de 1980, mostrava-se pouco eficaz, ineficaz ou mesmo deletéria, servindo de cenário para o desenvolvimento dos cardioversores desfibriladores implantáveis. Em função de sua eficácia e segurança, essas próteses tornaram-se a primeira opção de tratamento na profilaxia secundária de morte súbita e, em algumas situações, na profilaxia primária.

Entretanto, mesmo em portadores de cardioversor desfibrilador implantável, o uso de drogas antiarrítmicas pode não ser dispensável. Algumas situações tornam necessária a terapia farmacológica associada, tais como: 1) prevenção de taquicardia sinusal que motive terapias inapropriadas do aparelho, frente a circunstâncias em que a frequência cardíaca atinja níveis superiores ao limite inferior estabelecido de corte para o qual o sistema esteja programado; 2) prevenção da ocorrência de taquicardias supraventriculares, como a fibrilação atrial que, além das implicações clínicas, pode também ser responsável por terapias inapropriadas do aparelho; 3) redução da resposta ventricular em portadores de fibrilação atrial permanente, quando os aumentos transitórios da frequência cardíaca ocasionam terapias inapropriadas; 4) redução do número de recorrências de taquicardia ventricular, tendo como meta evitar terapias frequentes pelo sistema que, por sua vez, podem implicar em má qualidade de vida e desgaste prematuro da bateria do aparelho.

As drogas antiarrítmicas podem alterar os efeitos de um choque sobre o miocárdio ventricular, no sentido de ele-

var ou reduzir os limiares de cardioversão ou desfibrilação, o que tem suscitado um grande debate sobre a segurança de sua utilização em portadores de cardioversor desfibrilador implantável.

Drogas antiarrítmicas e limiares de desfibrilação

Quando se analisam as diversas pesquisas, já realizadas, sobre interação entre fármacos antiarrítmicos e limiares de desfibrilação, constatam-se freqüentemente resultados contraditórios. A razão para tais discrepâncias está, possivelmente, relacionada à heterogeneidade metodológica na realização dos estudos¹. Os tipos de modelos experimentais e de cardiopatias, os formatos de ondas de choque empregados, os protocolos de avaliação de limiares, além das doses e vias de administração das drogas antiarrítmicas, são notadamente distintos, de série para série. A interferência dos agentes anestésicos sobre os efeitos da desfibrilação, assim como a própria dificuldade prática de se diferenciar uma fibrilação ventricular de uma taquicardia ventricular polimórfica, constituem provavelmente fatores adicionais da inconsistência nas conclusões dos experimentos. Esta última observação é relevante, visto que a taquicardia ventricular polimórfica exige, provavelmente, montantes de energia mais baixos para sua interrupção, quando tratada mediante cardioversão por corrente direta.

No quadro 1 estão relacionadas as principais drogas de uso clínico, de acordo com a classificação de Vaughn-Williams, e seu efeito sobre os limiares de desfibrilação ventricular, tendo como base os diversos estudos realizados, envolvendo modelos animais e humanos.

Os agentes antiarrítmicos da classe I têm seu uso cada vez mais restrito, em função dos efeitos deletérios hemodinâmicos e pró-arrítmicos, constituindo, entretanto, drogas ainda úteis em situações individuais e específicas. Os dados disponíveis sobre seus efeitos nos limiares de desfibri-

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo
Correspondência: José Tarcísio Medeiros de Vasconcelos - Rua Maestro Cardim,
1041 - 01323-001 - São Paulo, SP - E-mail: jtarr@uol.com.br
Recebido para publicação em 1/10/01
Aceito em 21/1/02

Quadro I - Drogas antiarrítmicas segundo a classificação de Vaughn-Williams e seus efeitos sobre os limiares de desfibrilação ventricular, com base em estudos envolvendo modelos animais ou humanos			
	Droga	Modelo	Limiar de desfibrilação
Classe I	Disopirâmida	Animal	S/Efeito ²
	Quinidina	Animal	S/Efeito – Aumento ³⁻⁵
	Procainamida	Animal/humano	S/Efeito – Aumento ^{6,7}
	Lidocaína	Animal/humano	Aumento ⁶⁻⁹
	Mexiletina	Animal/humano	S/Efeito – Aumento ^{2,10,11}
	Moricizina	Animal	S/Efeito – Aumento ^{12,13}
	Encainida	Animal	Aumento ¹⁴
	Flecainida	Animal	S/Efeito – Aumento ^{2,15,16}
	Propafenona	Humano	S/Efeito ¹⁷
Classe II	Atenolol	Animal	S/Efeito ¹⁸
	Propranolol	Animal	Aumento ^{19,20}
Classe III	Amiodarona	Animal/humano	Aumento ²¹⁻²⁴
	Azimilide	Animal	Redução ²⁵
	Dofetilide	Animal/humano	Redução ^{26,27}
	Ibutilide	Animal	Redução ²⁸
	Sotalol	Animal/humano	Redução ²⁹⁻³¹
Classe IV	Diltiazem	Animal	Aumento ³²
	Verapamil	Animal/humano	Aumento ^{32,33}

lação ventricular são controversos. Quinidina, procainamida, mexiletina, moricizina e flecainida são fármacos apontados como responsáveis por elevações de limiar de desfibrilação em alguns estudos; contudo, outras séries não conseguiram reproduzir esses resultados, provavelmente em função dos fatores anteriormente citados^{2-13,15,16}. A lidocaína, um dos agentes antiarrítmicos mais extensamente estudado, eleva os limiares de desfibrilação ventricular, de acordo com a maioria dos estudos realizados⁶⁻⁹; curiosamente, em uma série conduzida por Ujhelyi e cols., esse efeito só foi observado com a utilização de choques monofásicos, desaparecendo quando da utilização de choques bifásicos³⁴. A propafenona, uma droga da classe I, mas com ações de classe II e IV discretas, não aparenta alterar os limiares de desfibrilação, sendo entretanto um fármaco pouco estudado¹⁷.

Os efeitos dos betabloqueadores sobre a desfibrilação ventricular parecem ser variáveis, de acordo com o tipo de droga utilizada. O propranolol foi responsável por elevação de limiares em dois estudos^{19,20}. Os autores atribuíram este efeito mais à sua ação estabilizadora de membrana do que à sua atividade bloqueadora betadrenérgica. Tais resultados não foram demonstrados com uso de atenolol, que aparentemente não induz modificações significativas nos limiares de desfibrilação¹⁸.

À exceção da amiodarona, os agentes antiarrítmicos da classe III, ou bloqueadores dos canais de potássio, aparentemente reduzem os limiares de desfibrilação ventricular. Estudos com sotalol e dofetilide em seres humanos e com ibutilide e azimilide em animais demonstraram esta ação²⁵⁻³¹. Esses resultados, em tese, transformam estas drogas em medicamentos antiarrítmicos preferenciais nos pacientes por-

tadores de cardioversor desfibrilador implantável. Fato aplicado ao sotalol, fármaco amplamente utilizado e estudado, com “defeitos” e “virtudes” já conhecidos³⁵⁻³⁸. Entretanto, os demais agentes de classe III “puros” são drogas de desenvolvimento recente, não podendo ainda ser consideradas como medicamentos de primeira escolha, antes que estudos amplos definam sua eficácia e segurança. De modo distinto, a amiodarona, de acordo com diferentes séries, é consistentemente apontada como uma droga que eleva os limiares de desfibrilação ventricular em modelos animais e humanos, tanto com uso de formatos de onda de choque monofásicos como bifásicos²¹⁻²⁴. Em série recente, envolvendo modelos humanos, com cardiopatia isquêmica e não-isquêmica aliada à grave disfunção ventricular esquerda, o uso crônico deste medicamento foi responsável por um aumento médio de 62% nos limiares de desfibrilação ventricular²⁴. Este fármaco não é um agente bloqueador “puro” dos canais de potássio, pois, além de possuir uma ação antiadrenérgica, a amiodarona goza de propriedades classe I e IV, já que também é um bloqueador dos canais de sódio e cálcio, sendo esta possivelmente a, razão dos seus efeitos diferenciados sobre os limiares de desfibrilação, quando comparados aos de outros agentes da classe III. Em função de seu baixo efeito pró-arrítmico e miocardiodepressor, a amiodarona é hoje uma droga antiarrítmica extensamente utilizada, portanto, considerando sua ação sobre os limiares de desfibrilação, uma atenção especial deve ser dada aos pacientes portadores de cardioversor desfibrilador implantável.

Os efeitos dos bloqueadores dos canais de cálcio sobre os limiares de desfibrilação ventricular não têm sido extensamente estudados. Os dados disponíveis indicam que o verapamil e o diltiazem promovem elevação de limiar, em

modelos animais e humanos, com formatos de onda de choque monofásicos^{32,33}, efeitos que não foram observados com uso de nifedipina.

Recomendações para uso de drogas antiarrítmicas em portadores de cardioversor desfibrilador implantável

Apesar de todas as considerações feitas, histórica e evolutivamente, observa-se um declínio no uso de drogas antiarrítmicas em portadores de cardioversor desfibrilador implantável, quando se analisam as diferentes publicações relacionadas à experiência clínica com essa prótese. Se, nas séries iniciais, a terapia farmacológica esteve presente em cerca de 70% dos pacientes, nas séries mais atuais esses índices caíram para valores inferiores a 40%³⁹⁻⁴¹, com razões possivelmente diversas, como o desenvolvimento das técnicas de ablação por cateter, que propiciaram tratamento definitivo para as taquicardias supraventriculares, a própria evolução tecnológica dos desfibriladores implantáveis, hoje incorporada a sofisticados recursos de discriminação de taquicardias e terapias por estimulação, a mudança no perfil dos pacientes submetidos ao implante dessas próteses e, finalmente, os próprios resultados dos estudos clínicos, envolvendo drogas antiarrítmicas, salientando seus efeitos deletérios.

A despeito das limitações dos diversos estudos sobre a interação entre fármacos antiarrítmicos e limiars de desfibrilação, algumas deduções e recomendações podem ser extraídas de seus resultados e aplicadas naquelas circunstâncias, quando o emprego dessas drogas é inevitável.

As recomendações aqui apresentadas têm como fundamento exclusivo a influência potencial dos fármacos antiarrítmicos sobre os limiars de desfibrilação. É óbvio que, no processo de decisão terapêutica, vários outros fatores devem ser levados em consideração, como o tipo de distúrbio do ritmo a ser tratado, a doença de base, a função miocárdica, as doenças coexistentes etc. Entretanto, esses aspectos fogem aos objetivos deste artigo.

Recomendações para seleção do fármaco antiarrítmico

O sotalol é um fármaco capaz de reduzir os limiars de desfibrilação ventricular e deve ser considerado um agente preferencial, quando se torna necessária terapia antiarrítmica

em portadores de cardioversor desfibrilador implantável, desde que adequado com base em avaliação individualizada.

O azimilide, o dofetilide e o ibutilide (não disponíveis ainda em nosso meio) são agentes capazes de reduzir os limiars de desfibrilação ventricular; contudo, não devem ser consideradas opções preferenciais, até que estudos mais amplos sobre sua eficácia e segurança estejam disponíveis.

Quando o objetivo da terapia antiarrítmica é puramente a obtenção de uma atividade bloqueadora betadrenérgica, o atenolol parece ser a droga mais adequada, considerando-se que o propranolol pode elevar os limiars de desfibrilação e que não existem até o momento estudos envolvendo outros betabloqueadores.

Os fármacos cuja ação antiarrítmica predominante se deve ao bloqueio celular da entrada de sódio (agentes da classe I), os bloqueadores dos canais de cálcio e, especialmente, a amiodarona são agentes capazes de elevar os limiars de desfibrilação e devem ser evitados como drogas preferenciais, em especial nas situações em que esses limiars já sejam naturalmente elevados, isto é, próximos à máxima capacidade de carga do aparelho (limiars ≥ 20 Joules).

Os sistemas implantáveis, hoje disponíveis, são facilmente operados por telemetria, permitindo prática e simples determinação dos limiars de desfibrilação de forma não invasiva. Com base nestas considerações, frente à necessidade de utilização de alguma droga que potencialmente interfira com a eficácia desfibrilatória do aparelho, é prudente uma reavaliação desses limiars após sua introdução.

Conclusão

Os cardioversores desfibriladores implantáveis ocupam um lugar de destaque dentro do arsenal terapêutico das arritmias cardíacas. Por mais que muitos estudos controlados venham demonstrando a superioridade dessas próteses sobre as drogas antiarrítmicas no tratamento de pacientes de alto risco para morte súbita por taquicardias ventriculares, seu emprego não dispensa o uso desses fármacos (imperioso em muitas circunstâncias). É importante o cardiologista ter em mente que a maioria dos agentes antiarrítmicos pode elevar os limiars de desfibrilação ventricular e que seu emprego é capaz de comprometer a segurança dos portadores de cardioversor desfibrilador implantável. Um conhecimento básico sobre a interação entre drogas antiarrítmicas e limiars de desfibrilação é fundamental, no momento da seleção de um determinado agente.

Referências

1. Farré J, Asso A, Romero J, et al. Antiarrhythmic drugs in patients with an automatic implantable defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 579-91.
2. Murakawa Y, Inoue H, Kuo TT, et al. Prolongation of intraventricular conduction time associated with fatal impairment of defibrillation efficiency during treatment with class I antiarrhythmic agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 194-9.
3. Woolfolk DI, Chaffee WR, Cohen W, et al. The effect of quinidine on electrical energy required for ventricular defibrillation. *Am Heart J* 1966; 72: 659-63.
4. Babbs CF, Yim GKW, Whistler SJ, et al. Elevation of ventricular defibrillation threshold in dogs by antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 1979; 98: 345-50.
5. Dawson AK, Steinberg MI, Shapland JE, et al. Effects of class I and class II drugs on current and energy required for internal defibrillation. *Circulation* 1985; 72: 384.
6. Ware DL, Atkinson JB, Brooks MJ, et al. Ventricular defibrillation in canines with chronic infarction, and effects of lidocaine and procainamide. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 337-46.

7. Echt DS, Gremillion ST, Lee JT, et al. Effects of procainamide and lidocaine on defibrillation energy requirements in patients receiving implantable cardioverter defibrillator devices. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 752-60.
8. Dorian P, Fain ES, Davy JM, et al. Lidocaine causes a reversible, concentration-dependent increase in defibrillation energy requirements. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 327-32.
9. Topham S, Cha YM, Peters BB, et al. Effects of lidocaine on relation between defibrillation threshold and upper limit of vulnerability in open-chest dogs. *Circulation* 1992; 85: 1146-51.
10. Marinchak RA, Friehling TD, Kline RA, et al. Effect of antiarrhythmic drugs on defibrillation threshold: Case report of an adverse effect of mexiletine and review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 7-12.
11. Sato S, Tsuji MH, Naito H. Mexiletine has no effect on defibrillation energy requirements in dogs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 2279-84.
12. Avital B, Hare J, Zander G, et al. Cardioversion, defibrillation, and overdrive pacing of ventricular arrhythmias: The effect of moricizine in dogs with sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 2092-7.
13. Pharand C, Goldman R, Fan C, et al. Effect of chronic oral moricizine and intravenous epinephrine on ventricular fibrillation and defibrillation thresholds. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 82-9.
14. Fain ES, Dorian P, Davy JM, et al. Effects of encainide and its metabolites on energy requirements for defibrillation. *Circulation* 1986; 73: 1334-41.
15. Hernandez R, Mann DE, Breckinridge S, et al. Effects of flecainide on defibrillation thresholds in the anesthetized dog. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 777-81.
16. Natale A, Jones DL, Kleinstiver PW, et al. Effects of flecainide on defibrillation threshold in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 573-7.
17. Stevens SK, Haffajee CI, Naccarelli GV, et al. Effects of oral propafenone on defibrillation and pacing thresholds in patients receiving implanted cardioverter-defibrillators. Propafenone defibrillation threshold investigators. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 418-22.
18. Rattes MF, Sharma AD, Klein GJ, et al. Adrenergic effects on internal cardiac defibrillation threshold. *Am J Physiol* 1987; 253: H500-6.
19. Ruffy R, Schechtman K, Monje E, et al. Adrenergically mediated variations in the energy required to defibrillate the heart: observations in closed-chest, nonanesthetized dogs. *Circulation* 1986; 73: 374-80.
20. Ruffy R, Schechtman K, Monje E, et al. Beta-adrenergic modulation of direct defibrillation energy in the anesthetized dog heart. *Am J Physiol* 1985; 248: H674-7.
21. Arredondo MT, Guillen SG, Quinteiro RA. Effect of amiodarone on ventricular fibrillation and defibrillation threshold in the canine heart under normal and ischemic conditions. *Eur J Pharmacol* 1986; 125: 23-8.
22. Troup PJ, Chapman PD, Olinger GN, et al. The implanted defibrillator: relation of defibrillating lead configuration and clinical variables to defibrillation threshold. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1315-21.
23. Epstein AE, Ellebogen KA, Kirk KA, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with high defibrillation thresholds. *Circulation* 1992; 86: 1206-16.
24. Pelosi F Jr, Oral H, Kim MH, et al. Effect of chronic amiodarone therapy on defibrillation energy requirements in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 736-40.
25. Qi XQ, Newman D, Dorian P. Azimilide decreases defibrillation voltage requirements and increases spatial organization during ventricular fibrillation. *J Intervent Card Electrophysiol* 1999; 3: 61-7.
26. Beach GN, Dickenson DR, Davis DR, et al. Dofetilide: relationship between refractory period extension and defibrillation threshold. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 820.
27. Gremillion ST, Echt DS, Smith NA, et al. Beneficial effects of intravenous dofetilide in patients undergoing ventricular defibrillation testing. *Circulation* 1992; 86: 1-264.
28. Wesley RC Jr, Farkhani F, Morgan D, et al. Ibutilide: Enhanced defibrillation via plateau sodium current activation. *Am J Physiol* 1993; 264: H1269-74.
29. Wang M, Dorian P. DL and D-Sotalol decrease defibrillation energy requirements. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12: 1522-9.
30. Dorian P, Newman D. Effect of sotalol on ventricular fibrillation and defibrillation in humans. *Am J Cardiol* 1993; 72: 71A-79A.
31. Dorian P, Newman D, Sheahan R, et al. d-Sotalol decreases defibrillation energy requirements in humans: a novel indication for drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 952-61.
32. Hite PR, Schroder E, Kieso RA, et al. Effect of calcium channel blockers on hemodynamic responses to defibrillation. *Am Heart J* 1989; 117: 569-76.
33. Jones DL, Klein GJ, Guiraudon GM, et al. Effects of lidocaine and verapamil on defibrillation in humans. *J Electrocardiol* 1991; 24: 299-305.
34. Ujhelyi MR, Schur M, Frede T, et al. Differential effects of lidocaine on defibrillation threshold with monophasic versus biphasic shock waveforms. *Circulation* 1995; 92: 1644-50.
35. Anderson JL, Prystowsky EN. Sotalol: an important new antiarrhythmic. *Am Heart J* 1999; 137: 388-409.
36. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1855-62.
37. De Paola AA, Veloso HH. Efficacy and safety of sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation. SOCESP Investigators. The Cardiology Society of São Paulo. *Am J Cardiol* 2000; 84: 1033-7.
38. Joseph AP, Ward MR. A prospective, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of sotalol, amiodarone, and digoxin for the reversion of new-onset atrial fibrillation. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 1-9.
39. Echt D, Armstrong K, Schmidt P, et al. Clinical experience, complications, and survival in 70 patients with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 1985; 71: 289-96.
40. Bardy GH, Troutman C, Poole JE, et al. Clinical experience with a tiered therapy multiprogrammable antiarrhythmia device. *Circulation* 1992; 85: 1689-98.
41. Zelenkofske SL, Van Etten P, Ehler FA, et al. Maintaining implantable cardioverter defibrillator patients off antiarrhythmic drugs: implications for clinical trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 834.

ERRATA

Nas II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca, Arq Bras Cardiol 2002; 79 (supl IV): 1-30,:

- Quadro IV - Grau de recomendação da ecodopplercardiografia e suas diversas modalidades (pag 7): na 4ª classificação (4ª linha) – Pesquisa de trombos intracavitários, na 4ª coluna (ecocardiografia contrastada por microbolhas), onde se lê II A/C, leia-se III/D.

- Quadro IV na 5ª classificação (5ª linha) – Pesquisa de regurgitação valvar, na 3ª coluna (ecocardiografia contrastada por microbolhas) (pag 7) onde se lê II/AC, leia-se III D.

- Quadro XVIII – Terapia inotrópica endovenosa: graus de recomendação e níveis de evidência, (pag 21) no 1º item – Levosimendan para tratamento, por curto período, de pacientes com IC descompensada com síndrome de baixo débito, sem choque., na coluna de Classe onde se lê I, leia-se IIa.