



**USO APROPRIADO DE
ANTIARRÍTMICOS NO
TRATAMENTO DA
FIBRILAÇÃO ATRIAL**

USO APROPRIADO DE ANTIARRÍTMICOS NO TRATAMENTO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

Dr. MÁRCIO JANSEN DE OLIVEIRA FIGUEIREDO | CRM SP: 66.935

Professor Doutor da disciplina de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

INTRODUÇÃO:

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia supraventricular sustentada mais comum na prática clínica. Dados epidemiológicos do estudo de *Framingham* mostram que, em 30 anos de seguimento, a arritmia ocorreu frequentemente na população¹. Em um estudo de base populacional, foi estimado que, em 2010, havia cerca de 33,5 milhões de pessoas acometidas em todo o mundo². A sua incidência aumenta com a idade. Um estudo com 3.983 homens seguidos por 44 anos demonstrou que a ocorrência da arritmia aumentou de 0,5 a cada 1.000 pessoas/ano antes dos 50 anos para 9,7 a cada 1.000 pessoas/ano no segmento com mais de 70 anos³. Outro estudo populacional⁴ avaliou fatores de risco para doença cardíaca em 5.201 pessoas com idades maiores ou iguais a 65 anos, sendo que a ocorrência da arritmia foi fortemente associada à idade. Esses fatos conferem maior importância ao tema, já que a população de idosos no Brasil está aumentando no decorrer do tempo⁵.

O tratamento da FA é complexo, e envolve vários aspectos clínicos relevantes. Do ponto de vista estrito da arritmia, a reversão ao ritmo sinusal e a sua posterior manutenção são cruciais em muitos pacientes, principalmente nos sintomáticos. Naqueles em que não é possível a manutenção do ritmo sinusal, o controle da frequência cardíaca é mandatório, não só para melhorar os sintomas, como também para evitar que a manutenção da frequência cardíaca elevada leve a uma perda da função sistólica, situação conhe-

cida como “taquicardiomiopatia”. E, em todos os pacientes, a avaliação do risco de eventos tromboembólicos e sua adequada prevenção são de suma importância para evitar complicações que podem ser devastadoras⁶.

O caráter recorrente da arritmia faz com que, em muitos casos, seja necessário estabelecer estratégias para a prevenção de recorrências, com a manutenção do ritmo sinusal.

Para isso, são utilizados fármacos antiarrítmicos, assim como outros tipos de tratamentos não farmacológicos. Os conhecimentos disponíveis, constantemente sendo renovados, são organizados nas formas de diretrizes por diversas associações médicas, no Brasil⁷ e no exterior^{8,9}.

Vários estudos avaliaram o uso de fármacos para a manutenção do ritmo sinusal, e as diretrizes citadas acima indicam estratégias consideradas mais adequadas para a escolha do fármaco ideal, para cada situação, na dependência do contexto clínico⁷⁻⁹. No entanto, existem poucas opções no mercado nacional. Além disso, em muitas situações, o médico está habituado a prescrever um determinado fármaco por questões de comodidade ou por estar habituado com tal prescrição em outras situações clínicas. E essas escolhas, quando não baseadas em critérios definidos, podem levar a tratamentos inadequados. Quando, então, escolher o fármaco certo, para o paciente certo? De maneira mais direta, quando usar a propafenona, e quando escolher a amiodarona?




O OBJETIVO DO PRESENTE TEXTO É DEMONSTRAR, COM BASE CIENTÍFICA AVALIADA A PARTIR DE ESTUDOS DISPONÍVEIS NA LITERATURA E NAS DIRETRIZES, COMO ESCOLHER O FÁRMACO MAIS ADEQUADO PARA A PREVENÇÃO DE RECORRÊNCIAS DA FA⁷⁻⁹.




A propafenona é um medicamento com ação antiarrítmica por atuação nos canais de sódio, o que estabiliza a membrana das células cardíacas. O fármaco reduz a velocidade da fase 0, e deprime o automatismo normal por sua ação na fase 4, o que ligeiramente encurta a duração de ação¹⁰. Aumenta o limiar de excitabilidade diastólico, e prolonga o período refratário efetivo das células cardíacas. Além desses efeitos, a propafenona tem uma discreta ação betabloqueadora¹¹, e uma ação mínima sobre os canais de cálcio, que aparentemente não contribuem para o seu efeito antiarrítmico¹⁰. O fármaco é indicado para a reversão de paroxismos de FA, assim como para a manutenção do ritmo sinusal, em pacientes com coração estruturalmente normal⁷⁻⁹.

A amiodarona é um fármaco com ações eletrofisiológicas complexas, mas aparentemente o seu efeito se deve ao bloqueio dos canais de potássio, com prolongamento da duração do potencial de ação das células cardíacas^{12,13}. Clinicamente, ela reduz a frequência sinusal, aumenta o intervalo PR, e prolonga o intervalo QT. Na FA, o fármaco pode ser utilizado para a reversão de paroxismos, para a manutenção do ritmo sinusal e, também, em casos selecionados, para o controle da resposta ventricular das formas permanentes da arritmia^{7,9}. No entanto, a sua indicação deve ser limitada, segundo essas diretrizes, a pacientes com doença cardíaca estrutural.



DE FATO, NA MAIS RECENTE DIRETRIZ EUROPEIA, A AMIODARONA FOI RETIRADA DA LISTA DE FÁRMACOS SUGERIDOS PARA A MANUTENÇÃO DO RITMO SINUSAL EM PACIENTES SEM DOENÇAS CARDÍACAS ESTRUTURAI⁸.



A que se deve tal limitação?

O grande problema clínico para o uso da amiodarona é a sua toxicidade em outros órgãos, como a tireoide e pulmões, principalmente. O seu uso deve ser, de maneira ideal, monitorizado para a detecção precoce de tais alterações, para que o tratamento possa ser adequado. Foi publicada uma revisão sugerindo procedimentos para o uso seguro do fármaco na prestigiosa revista JAMA¹⁴. A Dr^a. Patricia Vassallo e o Dr. Richard Trohman, da *Rush University Medical Center de Chicago* (EUA), analisaram de maneira sistemática artigos publicados entre 1970 e 2007, segundo determinadas regras, e que trataram da farmacologia e do uso clínico da amiodarona.¹⁴ Foram avaliados, inicialmente, 856 artigos científicos pesquisados em bancos de dados de publicações na internet, além de diretrizes internacionais relacionadas com o tratamento de arritmias cardíacas. Em relação aos efeitos adversos, são citados todos os que são relacionados ao fármaco. De maneira prática, são listados, em uma tabela, os efeitos nos diferentes órgãos, com recomendações para o diagnóstico e acompanhamento para a detecção e tratamento precoces. Assim, recomenda-se que os pacientes sejam avaliados anualmente com um eletrocardiograma para a detecção de alterações como prolongamento do intervalo QT. Recomenda-se que sejam buscados efeitos na pele, nos olhos e no sistema nervoso, às vezes com consultas a especialistas, para a detecção de efeitos colaterais, como alterações na cor da pele, presença de neuropatia ou depósito de cristais nas córneas. É sugerido, pelos autores, que seja monitorizada a função hepática através de exames de sangue, de preferência semestralmente. Com relação à ocorrência de fibrose pulmonar, complicação grave do uso do fármaco, recomenda-se que os pacientes tratados com ele sejam sub

metidos anualmente a uma radiografia de tórax e, ocasionalmente, à prova de função pulmonar, e, até mesmo, à tomografia, para a detecção dessa complicação. Mas é na tireoide, responsável por grande

parte dessas complicações, que recai a principal atenção, com necessidade de avaliação periódica da função da glândula, tanto clinicamente como por exames de sangue.



NO TEXTO, AINDA, SÃO CITADOS ALGUNS CONSELHOS PRÁTICOS PARA O CLÍNICO E PARA OS PACIENTES¹⁴:

- ✦ Encaminhar o paciente para uma avaliação cardiológica quando a terapia com amiodarona é considerada;
- ✦ Buscar alternativas terapêuticas de menor toxicidade (outros antiarrítmicos ou ablação);
- ✦ Evitar a amiodarona em pacientes com distúrbios da condução, doença hepática, hipertireoidismo ou doença pulmonar significativa;
- ✦ Os pacientes devem se proteger do sol;
- ✦ Para evitar que a interação medicamentosa provoque reações adversas, os pacientes tratados com amiodarona devem consultar o cardiologista quando um novo tratamento é prescrito.

QUANDO USAR A PROPAFENONA OU A AMIODARONA?

A Sociedade Brasileira de Cardiologia⁷, assim como a Sociedade Europeia de Cardiologia, publicaram as mais modernas diretrizes⁸. Aqui, o tratamento farmacológico está bem estabelecido. Para a reversão de paroxismos da arritmia, são indicados a propafenona em pacientes sem cardiopatia, e a amiodarona para pacientes com essa condição. Para a manutenção do ritmo sinusal em pacientes sem doença cardíaca estrutural, são listadas as opções, dentre os fármacos disponíveis no nosso meio, de propafenona ou sotalol. Na mais recente diretriz europeia não há mais a recomendação da amiodarona nessa situação (**Figura 1**). Isso certamente se deve ao perfil de toxicidade em longo prazo do fármaco. De fato, para a prescrição desse último, são necessários tantos cuidados¹⁴, que o melhor é deixar essa opção para os pacientes que não puderem fazer uso de outras saídas.

Recomendações da Diretriz Europeia de 2016: Manutenção do Ritmo Sinusal

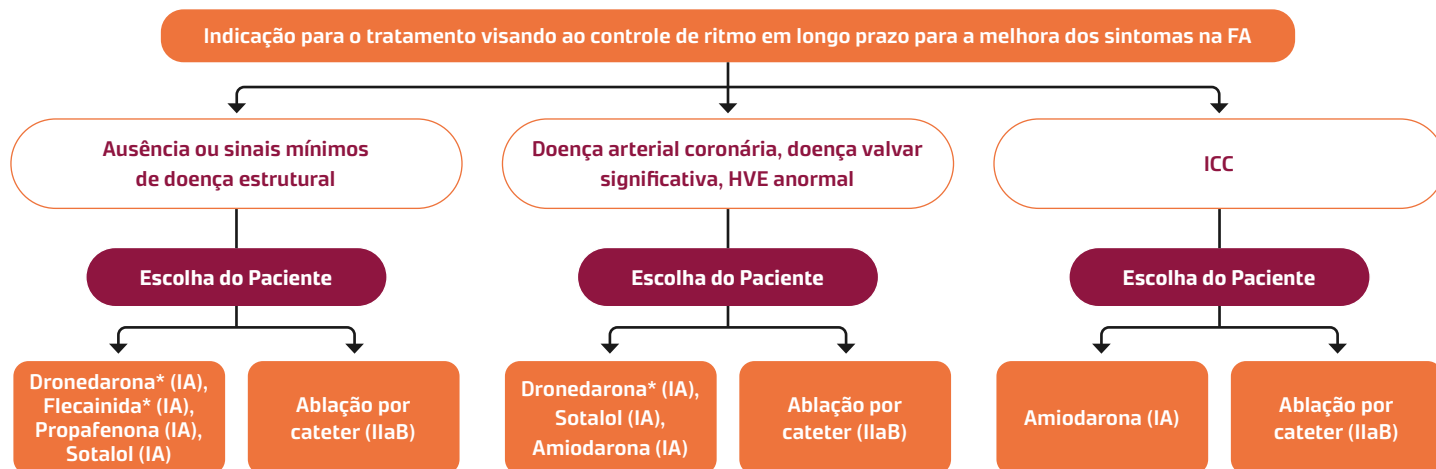


Figura 1 (Adaptada da referência 8): Recomendações da Diretriz Europeia de 2016 para a manutenção do ritmo sinusal em pacientes com FA.

* = fármaco não comercializado no Brasil

COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÕES

Em conclusão, a propafenona é recomendada pelas diretrizes nacionais e internacionais de tratamento da FA para a reversão de paroxismos dessa arritmia, assim como para a manutenção do ritmo sinusal, em pacientes com coração estruturalmente normal. Esse fármaco tem demonstrado um perfil de tolerabilidade favorável em longo prazo.

A amiodarona pode ser utilizada com segurança em várias situações. No entanto, os efeitos colaterais (principalmente os não cardíacos) associados ao uso prolongado deveriam restringir seu uso. No nosso meio, a facilidade posológica, o preço e a boa tolerabilidade fazem com que o

seu uso seja muito comum. No entanto, os dados relatados nesse extenso trabalho indicam que a amiodarona não deve ser prescrita sem o devido acompanhamento. Ao contrário, os dados revisados indicam que os pacientes devem ser seguidos de perto, com exames periódicos e ações precoces em casos de efeitos colaterais. Mais do que isso, é necessário avaliar a possibilidade de outras opções terapêuticas que, às vezes, podem ser esquecidas, mas que não devem ser negligenciadas. Assim, é possível oferecer ao paciente o melhor tratamento disponível e com menos efeitos colaterais.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA*. 1985 Dec 27; 254 (24) : 3449-53.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25; 129 (8) : 837-47.
3. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995 May;98(5):476-84.
4. Furberg CD, Psaty BM, Manolio T a, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74(3):236-41.
5. Romero DE, Leite I da C, Szwarcwald CL. Healthy life expectancy in Brazil: applying the Sullivan method. *Cad Saude Publica*. 2005;21 Suppl:7-18.
6. Lip GYH, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* (London, England). 2012 Feb 18;379(9816):648-61.
7. Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Saad E, Kuniyoshi R, Teixeira R, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106 (4 Supl. 2):1-22.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18 (11) : 1609-78.
9. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2; 64 (21): e1-76.
10. Ledda F, Mantelli L, Manzini S, Amerini S, Mugelli A. Electrophysiological and antiarrhythmic properties of propafenone in isolated cardiac preparations. *J Cardiovasc Pharmacol*. 3 (6) : 1162-73.
11. McLeod AA, Stiles GL, Shand DG. Demonstration of beta adrenoceptor blockade by propafenone hydrochloride: clinical pharmacologic, radioligand binding and adenylate cyclase activation studies. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;228:461-6.
12. Nattel S, Talajic M. Recent advances in understanding the pharmacology of amiodarone. *Drugs*. 1988 Aug; 36 (2): 121-31.
13. Morady F, DiCarlo LA, Krol RB, Baerman JM, de Buitelir M. Acute and chronic effects of amiodarone on ventricular refractoriness, intraventricular conduction and ventricular tachycardia induction. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Jan; 7 (1): 148-57.
14. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA*. 2007 Sep 19; 298 (11): 1312-22.

RITMONORM® (cloridrato de propafenona) - MS: 1.0553.0309. USO ADULTO. INDICAÇÕES: taquiarritmias supraventriculares sintomáticas, em pacientes sem doença cardíaca estrutural significativa, como FA paroxística, taquicardia juncional AV e taquicardia supraventricular em pacientes portadores da Síndrome de Wolff-Parkinson-White. Taquiarritmia ventricular sintomática, considerada ameaçadora a vida. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade ao cloridrato de propafenona ou a qualquer outro componente da fórmula; síndrome de Brugada; doença ou alteração estrutural cardíaca como: insuficiência cardíaca descompensada com FEVE < 35% e choque cardiogênico, exceto quando causado por arritmia; bradicardia sintomática grave; doença do nódulo sinusal, transtornos preexistentes de alto grau da condução sino-atrial, BAV 2º ou 3º grau, bloqueio de ramo ou bloqueio distal na ausência de marcapasso externo e hipotensão arterial grave; DPOC grave; distúrbio eletrolítico não compensado; pacientes que recebem tratamento concomitante com ritonavir; miastenia grave e infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** pode causar efeitos pró-arrítmicos, ou causar ou agravar arritmias preexistentes. Deve ser usado com cautela em pacientes com obstrução das vias aéreas. **Efeitos na capacidade de dirigir ou usar máquinas:** pode afetar a velocidade de reação e diminuir a capacidade de operar máquinas ou veículos motores. **Síndrome de Brugada:** deve-se avaliar aparecimento de síndrome de Brugada após início de propafenona e avaliar função de marcapasso artificial. **Uso na gravidez:** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Categoria de risco: C. Lactação:** deve ser usado com cuidado em lactantes. Idosos: recomenda-se cautela em pacientes idosos. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** anestésicos locais, anticoagulantes orais, betabloqueadores, antidepressivos tricíclicos, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, cetoconazol, cimetidina, cimetidina, quinidina, eritromicina, suco de grapefruit, fenobarbital, rifampicina, propranolol, metoprolol, desipramina, ciclosporina, teofilina, digoxina, amiodarona. **REAÇÕES ADVERSAS mais comuns:** tontura (excluindo vertigem), desordens de condução e palpitações; ansiedade, desordens do sono, cefaleia, disgeusia, turvação visual, bradicardia sinusal, taquicardia, flutter atrial, náusea, vômito, diarreia, constipação, boca seca, dor abdominal, dispnéia, função hepática anormal, fadiga, dor torácica, astenia e febre. **POSOLOGIA:** os comprimidos revestidos devem ser deglutidos inteiros com um pouco de líquido após as refeições, sem mastigar. **Adultos:** as doses diárias utilizadas podem variar de 300 mg a 900 mg, a dose média é de 600 mg dividida em 2 tomadas diárias. O limite máximo diário de administração são 3 comprimidos revestidos de 300 mg cada. **Idosos:** não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia do medicamento quando usado por idosos. **Insuficiência hepática e renal:** pode ser tratado com propafenona desde que haja controle cardiológico. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Registrado por:** Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Rua Michigan, 735, São Paulo – SP – CNPJ 56.998.701/0001-16. **ABBOTT CENTER** - 0800 7031050. (BU 08).