

# Bloqueio atrioventricular adquirido por uso de amiodarona. Relato de caso\*

## *Atrioventricular block induced by amiodarone therapy. Case report*

Felipe Mendonça Souza<sup>1</sup>, Benedicto Pohl<sup>2</sup>

\*Recebido do Hospital Escola Álvaro Alvim. Campos, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A amiodarona é um antiarrítmico da classe III, amplamente utilizado nas mais diversas arritmias. Entretanto, a despeito de seus benefícios hemodinâmicos e eletrofisiológicos, ela produz efeitos colaterais relevantes, como coloração azulada da pele, fotossensibilidade, disfunção tireoidiana, depósito corneal, neuropatia periférica, supressão da medula óssea, hepatite, bloqueios cardíacos, pneumonites e outros. Os principais efeitos colaterais cardíacos, após terapia prolongada com amiodarona são: bradicardia sinusal, observada mais frequentemente e, menos comumente, bloqueio atrioventricular (BAV). O objetivo deste estudo foi relatar um caso de BAV por uso de amiodarona.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 73 anos, negro, portador de insuficiência renal crônica dialítica, encaminhado para internação com história de inapetência, vômitos, emagrecimento e dor abdominal, além de bradicardia assintomática. No eletrocardiograma (ECG) observou-se bloqueio atrioventricular total (BAVT). Após a suspensão dos fármacos utilizados, os sintomas desapareceram em seis dias.

**CONCLUSÃO:** Pacientes em uso inadvertido e prolongado de alguns fármacos devem ser com frequência reavaliados, clínica e laboratorialmente, pois níveis acima da janela terapêutica só serão descobertos desta forma, na ausência de sintomatologia.

**Descritores:** Alterações eletrocardiográficas, Amiodarona, Bloqueio atrioventricular, Efeitos adversos.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Amiodarone is a class III antiarrhythmic, widely used in a variety of arrhythmias. However, despite its hemodynamic and electrophysiological benefits, amiodarone produces serious collateral effects such as blue skin coloration, photosensitivity, thyroid dysfunction, corneal deposits, peripheral neuropathy, bone marrow suppression, hepatitis, heart blocks, pneumonitis and other. The main cardiac side effects after prolonged therapy with amiodarone are bradycardia, observed more frequently and less commonly, atrioventricular block. The objective of this study is to report a case of atrioventricular block due to use of amiodarone.

**CASE REPORT:** Male, year 73, a black patient with chronic renal failure, referred to internation, with history of inappetency, vomiting, weight loss and abdominal pain and also asymptomatic bradycardia. On EKG there was an atrioventricular block. After discontinuation of the drug, the symptoms disappeared in 6 days.

**CONCLUSION:** Patients on inappropriate use of some drugs, mainly long-term, should be frequently reassessed, so clinical and laboratory, because levels above the therapeutic window only this way will be discovered, in absence of symptoms.

**Keywords:** Adverse effects, Amiodarone, Atrioventricular block, Electrocardiographic changes.

### INTRODUÇÃO

A amiodarona é um antiarrítmico da classe III, amplamente utilizado em arritmias ventriculares. Farmacologicamente é classificado como um fármaco ampifílico catiônico, pelos seus constituintes polares e apolares<sup>1</sup>. Nos últimos anos, a amiodarona obteve destaque pelo seu uso em portadores de disfunção ventricular por qualquer etiologia, em especial a chagásica, quando ocorrem arritmias ventriculares. Entretanto, a despeito de seus benefícios hemodinâmicos e eletrofisiológicos, a amiodarona produz efeitos colaterais relevantes, como coloração azulada da pele, fotossensibilidade, disfunção tireoidiana, depósito corneal, neuropatia periférica, supressão da medula óssea, hepatite, bloqueios cardíacos, pneumonites e outros<sup>1</sup>. Estruturalmente, a amiodarona é um derivado iodado do benzofurano. A sua estrutura anfófila leva ao acúmulo nos lisossomas, onde se liga aos fosfolípidos, levando à fosfolípido adquirida similar à primária<sup>2</sup>. As inclusões lisossômicas pleomórficas são encontradas em muitos tecidos incluindo córnea, nervos periféricos, musculoesquelético, pulmão, co-

1. Graduando (6º ano) do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Campos. Campos, RJ, Brasil

2. Professor de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Campos. Coordenador da Disciplina de Emergências Médicas da Faculdade de Medicina de Campos. Campos, RJ, Brasil

Apresentado em 19 de julho de 2010

Aceito para publicação em 07 de outubro de 2010

Endereço para correspondência:  
Felipe Mendonça Oliveira e Souza  
Rua 4, 505 – Setor Oeste  
74110-140 Goiânia, GO.  
Fone: (22) 9215-4123.  
E-mail: felipe.mos@bol.com.br

ração, pele, linfócitos, plasmócitos, granulócitos e macrófagos teciduais<sup>2</sup>. Estas alterações estão associadas à efeitos secundários da amiodarona, incluindo: desenvolvimento de infiltrados pulmonares; fibrose intersticial; hipertireoidismo e hipotireoidismo (produz aumento marcado das reservas corporais de iodo e alterações no metabolismo dos hormônios tireoideos, por inibição parcial da atividade da 5'-desiodase tipo 1); depósitos na córnea; neuropatia periférica; fotossensibilidade cutânea; descoloração azul-acinzentada da pele; lesões hepáticas agudas e crônicas e efeitos arritmogênicos<sup>3</sup>. A sua absorção gastrointestinal é da ordem dos 50%. A semi-vida plasmática é de cerca de 58 dias para pacientes em tratamento crônico<sup>2</sup>. O seu pico plasmático surge entre 3 e 7 horas após administração em dose única, por via oral. Mais de 96% do fármaco circulante ligam-se às proteínas plasmáticas<sup>2</sup>. Esse fármaco sofre um processo de armazenamento tecidual gradativo, especialmente no miocárdio e tecido adiposo, de onde se libera lentamente. Isso tem dificultado o estudo do perfil farmacocinético desse agente<sup>4</sup>. Por via oral, o início de ação da amiodarona é variável, contudo a supressão de disritmias ocorre por volta do 5º dia. A eliminação deste antidisrímico é lenta e influenciada pela dose e o tempo de uso. Sua meia-vida de eliminação, quando administrado cronicamente, é de 29 dias e seus efeitos farmacológicos permanecem por no mínimo 45 dias. Resíduos podem ser encontrados no organismo por até seis meses após sua suspensão, por uso prolongado<sup>4</sup>. A incidência da toxicidade relacionada com a amiodarona varia com alguns estudos observacionais, sugerindo que entre 34% e 93% dos pacientes têm algum tipo de reação adversa. O desenvolvimento da toxicidade parece dependente da dose e da duração da terapia<sup>2</sup>.

Existem poucos estudos acerca dos seus efeitos adversos em indivíduos expostos a baixas doses. Em metanálise realizada em 1997<sup>2</sup>, a exposição a baixas doses de amiodarona (152 a 330 mg/dia, por um período mínimo de 12 meses) resultou em efeitos adversos hepáticos e gastrointestinais similares aos do placebo e efeitos adversos tireoideanos, neurológicos, oculares e bradicárdicos significativamente mais altos que os do placebo. Assim, embora em baixas doses a amiodarona possa ser bem tolerada, não se está livre de efeitos adversos<sup>2</sup>.

Os principais efeitos colaterais cardíacos, após terapia prolongada com amiodarona, são bradicardia sinusal, observada mais frequentemente e, menos comumente, bloqueio atrioventricular (BAV)<sup>4-6</sup>. Esses efeitos podem ser acentuados por anestésicos que inibem a automaticidade do nódulo sinoatrial (NSA), como o halotano e a lidocaína que devem ser evitados nesses pacientes pela maior possibilidade de bloqueio sinoatrial<sup>6</sup>. Os bloqueadores dos canais de cálcio tendem a produzir BAV e são inotrópicos negativos, motivos pelos quais devem ser utilizados com cautela quando administrados juntamente com amiodarona, pelo maior risco de bradidisritmias e depressão miocárdica<sup>6</sup>. O uso concomitante de betabloqueadores e amiodarona em doses terapêuticas plenas, podem induzir a bradicardia grave com risco eventual de parada cardíaca<sup>4,5</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de BAV por uso de amiodarona.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 73 anos, solteiro, negro, aposentado há 12 anos (ex-trabalhador rural). Portador de insuficiência renal crônica dialítica, encaminhado para internação devido à história de inapetência, vômitos, emagrecimento e dor abdominal, sem relação com alimentação, há sete dias. Faz uso crônico de captopril® (50 mg 2 vezes ao dia), losartan® (50 mg/dia), amiodarona (200 mg/dia). Não soube relatar o motivo nem o tempo de uso. História clínica pregressa: hipertensão de longa data, internado algumas vezes por "pico hipertensivo". Insuficiência renal crônica de longa data, dialítica há 14 anos (3 vezes por semana). Prostatactomia há 13 anos. Histórico familiar: irmãos hipertensos. Tabagista inveterado por 46 anos com consumo de 23 maços/ano, cessou tabagismo há 12 anos. Ex-etilista social.

Ao exame físico apresentava-se lúcido, orientado no tempo e no espaço, hipocorado ++/4+, hidratado, eupneico, anictérico, acianótico, afebril ao toque. Ausculta cardíaca: ritmo regular em dois tempos com bulhas normofonéticas, sem sopro. Frequência cardíaca: 36 bpm, pressão arterial: 160 x 80 mmHg. Ausculta respiratória: murmúrio vesicular audível bilateralmente, sem ruídos adventícios. Abdômen: palpável, depressível, indolor à palpação superficial e profunda, sem sinais de irritação peritoneal. Membros superiores: fístula arteriovenosa à direita funcionante; membros inferiores sem edema, sem sinais flogísticos. Exames laboratoriais: hemácias: 3,070 milhões/mm<sup>3</sup>; hemoglobina: 9,4 g%; hematócrito: 30,4%, leucócitos: 6.000/mm<sup>3</sup>; (eosinófilos 13%, segmentados 60%, linfócitos 23%, monócitos 4%); plaquetas 164.000/mm<sup>3</sup>; EAS: proteínas +++; hemoglobina: traços. Bioquímica: glicemia: 97 mg/dL; ureia: 58 mg/dL; creatinina: 7,4 mg/dL; sódio: 134 mEq/L; potássio: 3,9 mEq/L; cálcio: 9,6 mEq/L; magnésio: 1,8 mEq/L; proteínas totais 5,1 (albumina 2,7, globulina 2,4) mg/dL.

Endoscopia digestiva alta: gastrite enatematosa leve. Eletrocardiograma: bloqueio atrioventricular total (BAVT) (Figura 1)

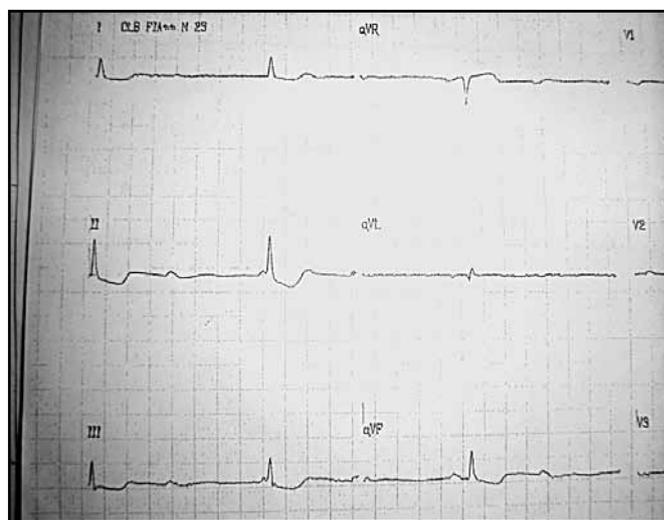


Figura 1 – Bloqueio atrioventricular total

Com o reforço da história clínica foi imediatamente aventada a possibilidade de intoxicação por amiodarona, começando assim a abordagem diagnóstica inicial do BAVT. O fármaco foi imedia-

tamente suspenso. Exatamente sete dias após o teste observou-se aumento da frequência cardíaca para a faixa de normalidade (Figura 2).

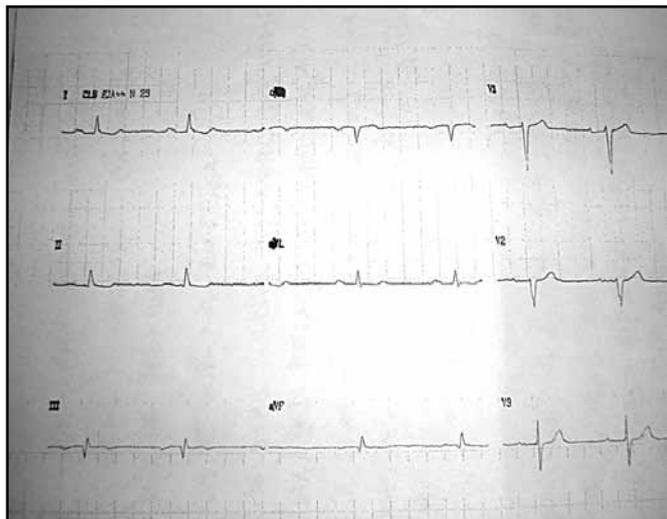


Figura 2 – Eletrocardiograma normal

## DISCUSSÃO

O caso mostrou um paciente com múltiplas comorbidades que deu entrada no serviço por apenas queixas gastrointestinais. Ao exame físico evidenciou-se bradicardia totalmente assintomática, sem história de síncope ou correlatos. Só assim foi iniciada a busca diagnóstica para a questão cardiovascular, esta que poderia passar despercebida. Em caráter de urgência foi solicitado o ECG, mostrando que realmente se tratava de um BAV de 3º grau.

O BAV é definido como um distúrbio da condução do estímulo elétrico, gerado pelo nódulo sinusal ou células atriais, até atingir os ventrículos. Deve ser distinguido do fenômeno de refratariedade fisiológica (propriedade intrínseca das células do sistema de condução). Pode ser permanente ou transitório, causado por lesão anatômica ou funcional. Os bloqueios atrioventriculares podem ser classificados quanto a sua apresentação eletrocardiográfica, localização anatômica no sistema de condução, comportamento clínico e fator causal. Esses critérios de classificação também contribuem no processo de estratificação de risco e prognóstico, consequentemente orientando a conduta terapêutica<sup>7</sup>.

Classificando eletrocardiograficamente no BAV do 3º grau não há correlação entre a despolarização atrial e a ventricular (dissociação atrioventricular). Os estímulos provenientes dos átrios são totalmente bloqueados (BAVT), sendo o ritmo cardíaco determinado por escape abaixo da região do bloqueio<sup>7</sup>.

As manifestações clínicas mais frequentes são de baixo fluxo cerebral, entre as quais se destacam as pré-síncope, as síncope, as tonturas e as palpitações, sendo estas duas últimas consideradas sintomas menores, devido a sua inespecificidade. Cerca de 90% desses sintomas são encontrados em portadores de BAVT adquirido, diferente do observado com os bloqueios atrioventriculares congênitos, que, na maioria das vezes, são assintomáticos, exceto nos pacientes que evoluem mal e desenvolvem sintomas de insuficiência cardíaca, devido à incompetência cronotrópica, levando-os ao implante de marca-passo. O sintoma mais preocupante,

em relação aos bloqueios cardíacos, é o quadro de morte súbita, o qual se manifesta como primeiro sintoma em menos de 5% da população que desenvolve o BAVT<sup>7</sup>.

A fisiopatologia da morte cardíaca súbita pode ser vista como uma interação entre um substrato anatômico anormal, como cicatriz de infarto prévio, hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia, presença de via anômala; ou relacionados a alterações ultraestruturais nos canais iônicos das membranas celulares, frequentemente de causa genética; e, a distúrbios funcionais transitórios, como isquemia, extrassístoles, efeito indesejável de medicamentos e desequilíbrio eletrolítico e autonômico que deflagram a arritmia terminal<sup>8</sup>.

Recentemente, informações adicionais têm se tornando disponível em relação à doença, eletrofisiologia, anatomia e o significado clínico da condução atrioventricular (AV). O interesse neste assunto começou aparentemente em 1827 com a descrição por Adams de síncope associada com frequência cardíaca baixa e com subseqüentes observações por Stokes em 1846. Wenckenbach (1899) e Hay (1906) descreveram o bloqueio AV que culminou em uma era de sinônimos na classificação de distúrbios de condução AV. O assunto intensificou-se em 1924, quando Mobitz classificou o bloqueio AV de acordo com critérios mais precisos. Em anos subseqüentes, inúmeros estudos clínicos e experimentais apareceram na literatura. Entretanto, estudos mais recentes indicam que o curso clínico e prognóstico, como também o modo de terapia para pacientes com bloqueio AV, dependem predominantemente da localização do distúrbio de condução dentro do sistema de condução AV (por exemplo, no nó AV ou sistema de His-Purkinje). Desta maneira, tornou-se progressivamente aparente que o bloqueio AV deva ser classificado pelo nível de falha de propagação do que pela constância ou flutuação do intervalo PR<sup>9</sup>.

Sob o ponto de vista de hereditariedade, uma interessante análise clínica genealógica de diferentes tipos de distúrbios de condução cardíacos em famílias da cidade russa de Krasnoyarsk demonstrou definitiva agregação familiar de distúrbios de condução cardíaca, tanto para o BAVT, como para o bloqueio de ramo direito e o esquerdo, provando uma determinação genética desta doença<sup>9</sup>.

As principais causas de BAVT no adulto são intoxicação por fármacos, doença coronária e processos degenerativos, além de estenose aórtica calcificada<sup>10</sup>.

Em geral, a eficácia da amiodarona equivale ou é maior que a dos demais fármacos com as mesmas indicações e não existe consenso sobre uma dose ótima. Sua posologia deve ser a menor possível para o melhor efeito desejado, no intuito de se evitar os efeitos colaterais, geralmente dose-dependente<sup>1</sup>. Esse fármaco tem a capacidade de relaxar a musculatura lisa e diminuir a resistência tanto coronariana como vascular periférica. Sua ação prolonga o potencial de ação e a refratariedade de todas as fibras cardíacas, sem afetar o potencial de repouso. Reduz também a frequência sinusal e atrioventricular (AV) e prolonga o tempo de condução AV. Além disso, pode desencadear aumento do intervalo QT e aparecimento de onda U. Pode ser indicada para tratar arritmias ventriculares, taquicardia paroxística supraventricular, fibrilação e flutter atrial<sup>6</sup>.

Evidências mais recentes indicam que apenas os betabloqueadores e a amiodarona, entre os antiarrítmicos, são capazes de controlar arritmias sintomáticas, sem aumentar a mortalidade quan-

do comparada a placebo ou a outros antiarrítmicos<sup>8</sup>.

O diagnóstico de intoxicação pelo fármaco sempre deve ser sugerido em pacientes em uso em longo prazo, principalmente de forma indiscriminada, que começam a apresentar manifestações cardiológicas (bradicardia assintomática no caso).

## CONCLUSÃO

Apesar de a amiodarona ser um fármaco eletivo em diversas doenças cardiológicas, principalmente na manutenção em longo prazo, sua toxicidade é subdiagnosticada. O fato de não promover sintomatologia precoce e os testes de controle ser encarados como secundários colaboram com estas recorrências.

Daí a importância de se salientar a frequente monitorização dos pacientes em uso, se possível com a maior diversidade de exames orientados.

Logo, nos tratamentos ambulatoriais, o tratamento com o fármaco deve ser encarado de forma primordial, de forma a não negligenciar os riscos, reforçando junto ao paciente as informações sobre possíveis efeitos colaterais, posologia, e principalmente ênfase na importância da monitorização frequente.

## REFERÊNCIAS

1. Silva CP, Bacal F, Pires PV, et al. Importância da toxicidade pulmonar pela amiodarona no diagnóstico diferencial de paciente com dispnéia em fila para transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(3):e4-e7.
2. Melo N, Jaraquemada T, Gonçalves A. Toxicidade da amiodarona: caso clínico. *Arquivos de Medicina* [online] 2005;19(5-6):199-202.
3. Barcelos AM, Teixeira MA, Maia MC, et al. Síndrome do QT longo e torsades de pointes pós-parto. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(4):e58-e59.
4. Ramos G, Ramos Filho J, Pereira E, et al. Peri-operative management of amiodarone patients. *Rev Bras Anesthesiol* 2004;54(4):573-81.
5. Lorentz MN, Ramiro FG. Anesthesia and the long QT syndrome. *Rev Bras Anesthesiol* 2007;57(5):543-8.
6. Alves RJ, Geovanini GR, Brito G, et al. Prevenção de fibrilação atrial com amiodarona em moderada dosagem no pós-operatório de cirurgia cardíaca é segura e eficaz em pacientes de alto risco para desenvolver essa arritmia. *Arq Bras Cardiol* 2007;89(1):22-7.
7. Pedrosa AAA, Moreira HB, Martinelli Filho M. Bloqueios atrioventriculares. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1998; RSCESP. Available from <<http://www.manuaisdecardiologia.med.br/Arritmia/BAVs>> acesso em 24 June 2010.
8. Lorga A. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol* 2002;79(Suppl 5):1-50.
9. Brito MR. Idiopathic, advanced and complete atrioventricular block among patients between age 20 and 40 ears; early elderly of conduction system and/or a "warning" of future cardiomyopathies? *Reblampa* 2003;16(4):202-7.
10. Caso 1/98 - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP. *Arq Bras Cardiol* 1998;70(2). Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X1998000200011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X1998000200011&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 24 June 2010. doi: 10.1590/S0066-782X1998000200011.