

# Arritmogênese: Bases Eletrofisiológicas - Parte II

Júlio César GIZZI(\*)

Reblampa 78024-182

Gizzi J C. Arritmogênese: bases eletrofisiológicas - parte II. Reblampa 1997;10(3):135-140.

**RESUMO:** Ao modificar as correntes de entrada dos íons nas células, os medicamentos antiarrítmicos eliminam os distúrbios gerados por automatismo normal ou anormal; ao transformar o bloqueio unidirecional em bidirecional ou simplesmente extingui-lo, os agentes farmacológicos fazem desaparecer as arritmias reentrantes. A terapêutica antiarrítmica terá resultado satisfatório se determinadas regras forem seguidas, como a obtenção de níveis plasmáticos adequados da medicação, observando-se os fundamentos da absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Um efeito indesejável dos antiarrítmicos é a proarritmia: modificando as correntes iônicas através da membrana, provocam profundas alterações na velocidade de despolarização e no período de recuperação celular, podendo originar novos distúrbios do ritmo ou exacerbar aqueles já existentes.

**DESCRITORES:** eletrofisiologia básica; ação celular dos antiarrítmicos; farmacocinética dos antiarrítmicos; proarritmia.

## EFEITOS DOS MEDICAMENTOS SOBRE A ARRITMOGÊNESE

Existem várias formas de se manusear uma arritmia: se a anormalidade for resultado de um fator extrínseco ao coração, como no hipertireoidismo, o tratamento deve ser dirigido ao agente causal; se for conseqüente a uma ação medicamentosa (p. ex., intoxicação digitalica), pode-se corrigir o distúrbio simplesmente com a redução da dose ou a sua retirada. Com certa frequência, a alteração do ritmo cardíaco pode ser prevenida ou tratada sem a necessidade de se modificar a atividade elétrica do coração, como ocorre na insuficiência cardíaca.

Um medicamento agindo sobre o músculo cardíaco pode modificar as propriedades eletrofisiológicas das células, permitindo que se altere a probabilidade, severidade ou persistência de certas arritmias<sup>1</sup>. As

ações induzidas por este método são capazes de reduzir ou eliminar o distúrbio do ritmo responsável pela administração do fármaco, podendo provocar, entretanto, novas alterações ou exacerbar as já existentes, distúrbio conhecido como proarritmia. É necessário, portanto, que se conheçam todos os efeitos da substância química que vai ser empregada e não somente sua ação contra as perturbações do ritmo.

Muitas vezes, não se sabe o suficiente sobre as causas do ritmo cardíaco alterado ou as ações dos agentes antiarrítmicos nos tecidos cardíacos normais ou enfermos, para se ter uma decisão completamente racional à respeito da terapêutica<sup>2</sup>. Tanto quanto possível, as bases para a conduta deveriam incluir: o diagnóstico preciso da arritmia; o conhecimento dos mecanismos eletrofisiológicos responsáveis pela anormalidade; a previsão antecipada dos efeitos da medicação,

(\*) Diretor do Serviço de Diagnóstico Complementar do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.  
Endereço para correspondência: Av. Dante Pazzanese, 500 - CEP: 04012-180 - São Paulo - SP.  
Trabalho recebido em 01/1997 e publicado em 09/1997.

administrada de forma isolada ou não, sobre as células cardíacas, quer elas estejam normais ou alteradas<sup>3</sup>.

### Efeitos dos Antiarrítmicos no Automatismo

A frequência de uma célula cardíaca automática é controlada principalmente por três fatores: a velocidade de despolarização diastólica espontânea, o valor do potencial limiar e a negatividade do potencial diastólico máximo (Figura 1). A manipulação farmacológica de uma ou mais destas variáveis permitiria, teoricamente, controlar as arritmias que se originaram por um mecanismo automático normal<sup>2</sup>.

Quando um foco ectópico controla o coração, parcial ou completamente, devido à frequência sinusal estar anormalmente lenta ou irregular, a restauração do ritmo pode ser conseguida acelerando-se ou regularizando-se o marcapasso cardíaco normal. Se a depressão for resultado de uma enfermidade, torna-se quase impossível aumentar sua frequência até um nível satisfatório. A depressão do automatismo do marcapasso ectópico poderia ser tentada; porém, novos problemas se manifestariam: a manutenção do ritmo sinusal depende da sensibilidade diferencial de vários grupos de fibras automáticas e sua frequência poderia ser insuficiente. Portanto, o uso de um antiarrítmico para suprimir focos subsidiários é reservado aos casos em que o nódulo sino-atrial mostra-se com função normal ou próxima à normalidade. A redução da atividade deste ritmo ectópico permitiria que o comando do coração retornasse às células sinusais, desde que elas também não sejam influenciadas pelo fármaco. Em condições normais, os agentes farmacológicos que suprimem o aparecimento de impulsos por mecanismos automáticos normais, em marcapassos subsidiários, realizam esta função em concentrações cujos efeitos sobre o nódulo sino-atrial é mínimo; em quantidades tóxicas, a atividade normal do coração será também afetada<sup>4</sup>.

Através de intervenção farmacológica, é possível modificar o potencial limiar<sup>2,4</sup>. Quando esta ação é realizada no sentido de desviá-lo para um nível mais próximo do zero, a propagação do impulso sofrerá influência significativa, pois a excitação da fibra torna-se mais difícil e, se conseguida, apresentará velocidade de ascensão da fase 0 e pico máximo do potencial de ação reduzidos, dificultando a condução ou provocando bloqueios. O potencial diastólico máximo pode ser modificado: se o seu valor ficar com negatividade maior, haverá uma diminuição na frequência de disparo, o que acontece na hiperpotassemia e na hipocalcemia. A lidocaína exibe este efeito, nas fibras do sistema His-Purkinje<sup>5</sup>.

Uma grande diferença entre automatismo normal e anormal é o envolvimento, neste último, da corrente de entrada lenta nos mecanismos de despolarização

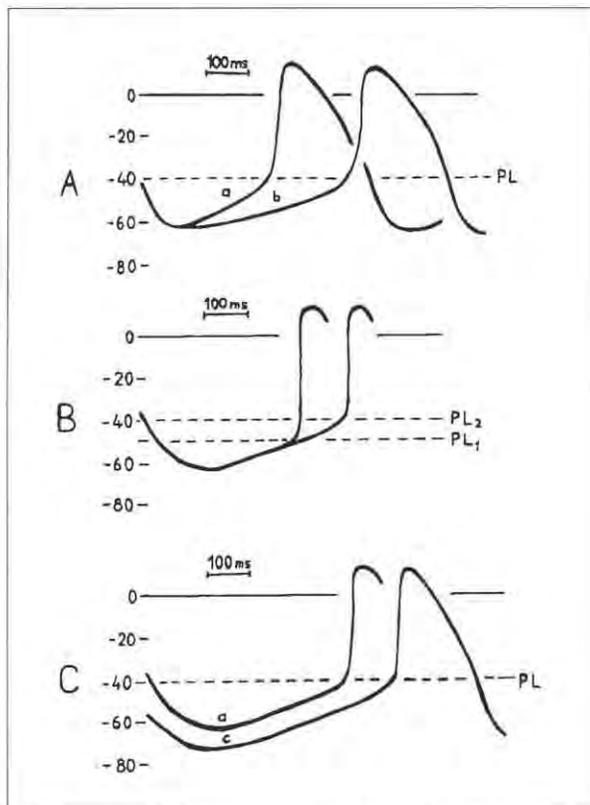


Figura 1 - Representação esquemática das modificações que podem ser provocadas pelos medicamentos antiarrítmicos em certas características das células automáticas. Em A, ao alterar a velocidade de despolarização da fase 4 (de a para b), reduzirá a sua frequência de disparo. Em B, ao tornar o potencial limiar menos negativo (de PL<sub>1</sub> para PL<sub>2</sub>), conseguirá o mesmo resultado. Em C, modificando o valor do potencial diastólico máximo (de a para c), também diminuirá a frequência de despolarização da célula.

diastólica e pico máximo do potencial de ação<sup>2</sup>. O bloqueio dos *canais lentos* pelo uso de medicamentos eliminará a formação de impulsos em células com automatismo anormal<sup>6</sup>. O fármaco abolirá as arritmias induzidas por este mecanismo, ao tornar o potencial de repouso da membrana mais negativo, em fibras parcialmente despolarizadas<sup>7</sup>.

### Efeitos dos Antiarrítmicos na Atividade Deflagrada

Embora seja pequeno o conhecimento do papel da atividade deflagrada dependente de pós-despolarizações precoces na origem de alterações do ritmo cardíaco e existam poucas informações dos efeitos dos medicamentos antiarrítmicos sobre ela, certas ações podem ser previstas, no sentido de extinguir os distúrbios assim provocados. Como o seu mecanismo é semelhante ao do automatismo anormal, fármacos que conseguem bloquear os *canais lentos* são capazes de eliminar este tipo de atividade deflagrada, não sendo necessário atuar sobre as perturbações da repolarização,

prevenindo-se somente a atividade que ocorre no potencial da membrana em níveis próximos do zero, antes da recuperação completa da célula<sup>2,4</sup>. Quando os agentes farmacológicos promovem ou aceleram a repolarização, evitam o aparecimento da atividade deflagrada; isto pode ocorrer ao se reduzir o estado de equilíbrio das correntes de entrada dos íons de sódio e cálcio, que prolongam a recuperação, ou pela aceleração da corrente de saída dos íons potássio, que produz o efeito inverso<sup>8,9</sup>. Em fibras de Purkinje isoladas, as pós-despolarizações precoces são prevenidas através da administração de lidocaína, procainamida ou tolamolol, porque provocam diminuição da corrente de retorno dos íons sódio<sup>7</sup>.

São pouco divulgadas as informações disponíveis sobre as ações dos antiarrítmicos na atividade deflagrada dependente de pós-despolarizações tardias. Os medicamentos que causam uma redução dos íons cálcio no interior das fibras são capazes de extinguir os distúrbios originados por este mecanismo<sup>10</sup>. Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio ou dos canais de sódio podem realizar este objetivo. A lidocaína reduz a quantidade intracelular de íons cálcio, ao diminuir o fluxo de íons sódio; quando cai a concentração de sódio no meio intracelular, a quantidade de íons cálcio que é expulsa da fibra cardíaca aumenta, devido ao mecanismo de troca destes elementos, no interior da membrana<sup>3</sup>. Ao se modificar a voltagem do potencial de ação em relação ao tempo, na fase de repolarização, a amplitude das pós-despolarizações tardias serão indiretamente reduzidas, devido ao efeito antiarrítmico da medicação, ao diminuir as concentrações de sódio e/ou cálcio intracelulares. Este resultado também pode ser conseguido ao se encurtar a repolarização e diminuir a duração do potencial de ação, tornando menor a corrente de entrada destes íons<sup>4</sup>.

#### Efeitos dos Antiarrítmicos no Mecanismo de Reentrada

Ao modificar a velocidade de progressão do impulso ou a refratariedade das fibras cardíacas, no circuito de reentrada ou em suas proximidades, determinados agentes farmacológicos podem extinguir as arritmias originadas por este mecanismo<sup>7,9</sup>. A região de bloqueio unidirecional, indispensável à perpetuação do distúrbio, será transformada em bloqueio completo, se a medicação atuar no sentido de prolongar o período refratário ou prejudicar a condução. Obtém-se este resultado através dos efeitos na corrente de entrada, durante o pico máximo do potencial de ação<sup>4</sup>. Os antiarrítmicos com ação anestésica local interferem com os canais de passagem dos íons sódio, reduzindo a sua condutância e, portanto, prejudicando a propagação do impulso<sup>9</sup>. Isoladamente, este efeito não reverte as taquicardias por reentrada, se não houver bloqueio simultâneo da condução, dentro do próprio circuito.

Quando o fenômeno de reentrada se faz pela fronteira de um obstáculo anatômico com abertura excitável, a medicação somente terá resultado favorável se existirem fibras com potenciais de ação e de repouso deprimidas; a afinidade aumentada do fármaco pelos canais de entrada dos íons sódio inativados, nas células com potencial de ação de resposta rápida deprimidas, é responsável pela sua atuação<sup>2</sup>. Este é o motivo porque os agentes farmacológicos apresentam efeito específico nos circuitos reentrantes, não o fazendo nas regiões do coração em que a atividade elétrica é normal. Quando a condução lenta é originada por outro mecanismo, os antiarrítmicos bloqueadores dos canais de sódio podem não ser eficazes. Nesta situação, incluem-se as arritmias do infarto do miocárdio cicatrizado, onde os potenciais de ação e repouso das fibras sobreviventes são normais, mas a progressão do impulso encontra-se prejudicada pela presença de tecido conjuntivo inexcitável ao seu redor, provocando alteração nos discos intercalados, aumentando a resistência de acoplamento entre as células<sup>5,7</sup>.

Se a reentrada é originada através do círculo condutor, o medicamento terá efetividade se deprimir o pico máximo do potencial de ação das fibras situadas neste circuito, reduzindo o poder de transmissão do impulso, aumentando o tempo de revolução e, eventualmente, eliminando o distúrbio do ritmo<sup>11</sup>.

Os fármacos que bloqueiam os *canais lentos*, ao reduzir a corrente de entrada através destas vias, prolongam o período refratário, causando bloqueio completo em circuitos reentrantes, podendo eliminar as arritmias provocadas por condução lenta e bloqueio unidirecional consequentes aos potenciais de ação de resposta lenta que surgem em áreas comprometidas da musculatura atrial ou ventricular, ou ainda, nos nódulos sino-atrial e atrioventricular<sup>4</sup>.

A reentrada pode ser extinta, ao se prolongar o período refratário efetivo das fibras cardíacas que fazem parte do circuito ou estão em suas vizinhanças. Os medicamentos bloqueadores dos canais de sódio apresentam esta capacidade, pois a sua remoção dos canais inativados é prolongada, em relação àqueles onde eles não têm ação. Não é necessário deprimir a condutância aos íons sódio para se elevar o período refratário; ao provocar um aumento da duração do potencial de ação, os antiarrítmicos conseguem o mesmo resultado<sup>9</sup>.

Alguns agentes farmacológicos, como a lidocaína, encurtam o período refratário nas fibras cardíacas em que ele se apresenta anormalmente prolongado, praticamente não atuando nas células normais; este efeito provocará o desaparecimento do bloqueio unidirecional que surge com batimentos prematuros, eliminando o circuito de reentrada assim originado<sup>8</sup>.

O aumento do período refratário do músculo cardíaco normal pode prevenir o fenômeno de reentrada, ao evitar a reexcitação do coração, após o impulso ultrapassar toda a extensão do circuito. Ao acelerar a condução dentro do circuito de reentrada, a medicação antiarrítmica consegue o mesmo resultado, pois o impulso irá encontrar as fibras cardíacas ainda inexcitáveis, ao ultrapassá-lo<sup>2</sup>.

Os agentes farmacológicos conseguem eliminar o mecanismo de reentrada, ao melhorar a condução dos impulsos prematuros; se o seu modo de ação é através da aceleração da repolarização, a excitação precoce encontrará o potencial da membrana em um nível mais negativo, provocando uma despolarização com fase 0 mais rápida e pico máximo com amplitude maior, aumentando a velocidade de propagação, podendo abolir o bloqueio unidirecional, porventura existente<sup>2,8</sup>. O mesmo resultado poderá ser obtido se a duração do potencial de ação for encurtada mais intensamente do que o período refratário efetivo ou se este último parâmetro se prolongar de forma excessiva, em relação ao aumento da duração do potencial de ação das fibras afetadas<sup>2</sup>.

A medicação antiarrítmica agirá sobre as alterações do ritmo, simplesmente diminuindo a frequência do marcapasso dominante: se existe dificuldade ou bloqueio de condução pela presença de tecidos refratários à sua frente, a modificação ocorrida nos intervalos de ciclo do ritmo básico normalizará a progressão do impulso<sup>10</sup>.

### Efeitos dos Antiarrítmicos na Condução e Automatismo Anormais

Quando o distúrbio dos batimentos normais do coração é originado pela associação de anormalidades no automatismo e na condução, alguns aspectos especiais devem ser enfatizados, ao se abordá-lo com fármacos antiarrítmicos, no sentido de se promover a sua extinção. Se a despolarização diastólica ou as pós-despolarizações tardias prejudicam a propagação do impulso, suprimindo estes fenômenos produzirá o retorno da progressão normal. Em uma situação desta natureza, o uso de pequenas doses de procainamida, normalmente bloqueadora da passagem do estímulo despolarizante, terá efeito oposto<sup>3</sup>. A elevação apropriada da concentração do potássio extra-celular conseguirá o mesmo resultado.

Em fibras de Purkinje que apresentam pós-despolarizações tardias induzidas por compostos digitálicos, há uma melhora na propagação do impulso, quando são abolidas pelo verapamil<sup>1</sup>. Um foco parasistólico poderá ser extinto por eliminação do bloqueio de entrada, se o medicamento acelerar a condução ou se induzir o bloqueio de saída completo, quando sua ação for no sentido oposto<sup>2</sup>.

### ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DO USO DOS ANTIARRÍTMICOS

Após a escolha correta da medicação a ser administrada, baseada no conhecimento eletrofisiológico da arritmia e na influência que será exercida por este agente no seu mecanismo intrínseco, o sucesso ou não da terapêutica dependerá de outros fatores que devem ser levados em consideração. Entre eles, destacam-se: os níveis plasmáticos a serem obtidos e as regras gerais que governam a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção<sup>3</sup>.

Para a maioria dos medicamentos, não se consegue qualquer efeito terapêutico, até ser atingida uma concentração suficiente no sangue ou plasma. O ideal, infelizmente impossível, seria conhecer a quantidade do fármaco existente na região onde ele deverá exercer a sua ação; este cálculo é feito indiretamente, através da concentração plasmática<sup>3</sup>. Para cada tipo de medicação, deve-se definir a faixa em que os níveis plasmáticos irão se situar, de modo que sua atuação benéfica seja máxima, e a partir de qual concentração começam os efeitos tóxicos. Estes limites não são absolutos, pois existe uma variação ampla de paciente a paciente e, mesmo em um só enfermo, no decorrer do tempo. Entretanto, pode-se estabelecer exatamente qual a concentração efetiva mínima e o início da toxicidade; os níveis plasmáticos deverão ser mantidos entre estes dois valores, para se obter os efeitos desejados<sup>3</sup>.

O problema é atingir a concentração plasmática dentro da faixa ideal o mais rapidamente possível, mantendo-se esta situação em todo o período de tratamento. O estado de equilíbrio do medicamento deveria permanecer o mais distante possível do seu nível tóxico, facilitando o controle adequado. Desta forma, como a sensibilidade da arritmia ao fármaco pode modificar-se com o passar do tempo, será necessário ajustar apropriadamente o nível sanguíneo do agente terapêutico, em diferentes oportunidades<sup>3</sup>.

Para a manutenção do nível plasmático desejado, em um estado de equilíbrio, deve-se avaliar exatamente as velocidades de administração e de eliminação. Estes valores determinam a armazenagem corporal total; esta última, juntamente com a distribuição do medicamento a todo o organismo, estabelece o nível plasmático. Ao se acelerar a velocidade de administração (por via venosa, intramuscular ou oral), desfaz-se o equilíbrio, aumentando-se a quantidade total e a concentração sanguínea<sup>3</sup>. Quando a velocidade de eliminação torna-se maior, ocorre o efeito inverso.

O conhecimento das velocidades de administração e eliminação, da distribuição corporal do fármaco e do peso do paciente deveria ser suficiente para selecionar as doses e o intervalo entre elas<sup>3</sup>. Em muitos

casos isto é verdadeiro, mas outros fatores podem influir nos resultados. Na maioria dos antiarrítmicos, a absorção e eliminação seguem a chamada cinética de primeira passagem: uma fração constante é absorvida, enquanto outra é eliminada, por unidade de tempo<sup>3</sup>. Estes processos são descritos em termos de constantes de velocidade ou então, pela meia-vida, que mede o intervalo de tempo necessário para que 50 por cento do agente farmacológico seja absorvido ou metade do armazenamento corporal seja eliminado. Além disso, o único fator que determina a velocidade de obtenção do estado de equilíbrio da medicação no organismo é o seu índice de eliminação<sup>3</sup>.

Pode-se presumir que todos os agentes farmacológicos administrados permanecem no compartimento vascular e somente a eliminação segue a cinética de primeira passagem; ao se infundir, de forma constante, por via venosa, espera-se que o nível plasmático e o armazenamento corporal aumentem linearmente com o decorrer do tempo, se não houver excreção. Como isto não acontece, e a quantidade eliminada varia, dependendo da concentração sangüínea, haverá uma aceleração ao se elevar o nível plasmático, até encontrar-se um equilíbrio entre os dois índices, quando irá permanecer constante<sup>3</sup>.

A situação é um pouco mais complexa, desde que a grande maioria dos medicamentos fica dividida entre os compartimentos intra e extra-vascular. Durante o intervalo de tempo necessário para se conseguir o equilíbrio, tanto a distribuição como a real eliminação influem, alterando o nível plasmático e a concentração final. Independentemente da via ou método de administração, haverá um efeito previsível na taxa plasmática, ao se modificar a velocidade de excreção<sup>3</sup>.

Alguns antiarrítmicos são eliminados por filtração glomerular. A disfunção renal diminuirá a velocidade das alterações que ocorrem no nível plasmático, aumentando a sua concentração. Como estes agentes podem existir nas formas ionizadas ou não, dentro dos túbulos renais, qualquer modificação do pH urinário provocará efeitos consideráveis na sua reabsorção, influenciando diretamente sobre a meia-vida para eliminação e no nível sangüíneo<sup>3</sup>.

A quantidade do fármaco que se liga às proteínas dentro do compartimento vascular é importante, tanto para a interpretação dos níveis plasmáticos, como na relação entre a intensidade e o tempo de sua ação. O equilíbrio da medicação entre o sangue e o organismo é feito somente com sua fração livre: uma concentração elevada no plasma, porém ligada às proteínas, terá o mesmo efeito que o de outro agente, com nível inferior, circulando livremente<sup>3</sup>. Os sítios de ligação são um reservatório variável para o medicamento: qualquer modificação do pH poderá reduzir o nível da fração livre; a utilização de um outro fármaco, simultaneamente, tem a possibilidade de deslocar o

antiarrítmico das proteínas plasmáticas, intensificando sua ação<sup>3</sup>.

A concentração plasmática e o estado de equilíbrio do medicamento dependem das velocidades de absorção e excreção, da dose e do intervalo entre elas. Quando se utiliza em doses fixas, com intervalos regulares e a absorção é rápida, o nível sangüíneo se eleva depressa e atinge um pico maior; ocorre o oposto, se a absorção for mais lenta. Se a eliminação for rápida, o pico máximo será atingido precocemente e terá valor menor; como a concentração sangüínea apresenta uma queda acelerada, o nível poderá tornar-se inferior à faixa terapêutica, antes da administração da dose seguinte. Portanto, a dosagem e o intervalo entre cada uma das administrações devem ser corretamente selecionados, para se evitar, periodicamente, o aparecimento de concentrações tóxicas ou ineficazes<sup>3</sup>.

O intervalo de tempo necessário para se obter o estado de equilíbrio médio do plasma é aproximadamente três vezes e meia ao da meia-vida para a eliminação, independentemente da dose e do intervalo entre elas<sup>3</sup>. Desta forma, pode-se estimar qual o tempo requerido para se obter um nível sangüíneo superior à concentração mínima efetiva.

São também importantes os fatores que governam a absorção, que não podem ser esquecidos: o pH dos conteúdos gástrico e intestinal, a presença ou não de alimentos e a existência de substâncias que interferem na motilidade do aparelho digestivo<sup>3</sup>. A velocidade de dissolução do medicamento, após sua ingestão, também influi diretamente na absorção.

Habitualmente, é impossível prever com exatidão o intervalo de tempo necessário para se atingir o nível plasmático ideal de um fármaco antiarrítmico, em um determinado paciente; entretanto, seguindo-se as regras que regem a absorção e a excreção, aumenta-se a probabilidade de se conseguir os efeitos terapêuticos desejados e a intoxicação poderá ser evitada.

Outro efeito da medicação utilizada para regular o ritmo do coração e que depende diretamente da concentração sangüínea, embora seja indesejável, é a proarritmia. Todos os fármacos antiarrítmicos apresentam a capacidade potencial de induzir distúrbios nos batimentos cardíacos, anteriormente não existentes ou exacerbar aqueles que se pretendia eliminar<sup>7</sup>.

Um agente com ação anestésica local, possuidor de grande afinidade pelos *canais rápidos* inativados, provocará uma depressão acentuada na condução, em um sítio parcialmente despolarizado, causando um atraso na recuperação da responsividade, em relação a uma área normal, situada em suas proximidades<sup>9</sup>. As diferenças regionais de intensidade dos efeitos

poderão se tornar arritmogênicas ou não, de acordo com as condições iniciais. Esta ação provocará condução extremamente lenta do impulso em determinadas regiões e bloqueio, em outras, predispondo o coração a um ritmo reentrante<sup>2</sup>.

Quando a concentração do medicamento antiarrítmico é fixa, poderá existir bloqueio unidirecional na periferia de uma área deprimida e condução lenta, no seu interior<sup>4</sup>. Entretanto, se a progressão do impulso não for suficientemente retardada, encontrará tecido ainda despolarizado, inexcitável, ao ultrapassar a região enferma, sendo aí bloqueado. A medicação pode aumentar seu efeito nos *canais rápidos* inativados,

com seu uso prolongado; assim, qualquer aceleração da frequência cardíaca irá provocar um retardo mais intenso da condução. O impulso, localizado no interior da zona de depressão, progredirá lentamente, atingindo o miocárdio normal, após a sua recuperação, gerando uma excitação reentrante. Este fato ocorre somente se o efeito observado na propagação da despolarização for mais pronunciado do que o aumento da refratariedade, induzido pelo fármaco, nas fibras cardíacas normais<sup>3</sup>.

Os antiarrítmicos, agindo sobre o coração e encontrando diferenças locais no estado eletrofisiológico, poderão ter sua atividade modificada, originando distúrbios do ritmo cardíaco<sup>1</sup>.

Reblampa 78024-182

Gizzi J C. Arrhythmogenesis: electrophysiological basis - part II.. Reblampa 1997;10(3):135-140.

**ABSTRACT:** By changing the ionic currents, antiarrhythmic drugs can control cardiac arrhythmias generated by normal or abnormal automaticity; transforming unidirectional in bidirectional block or eliminating it, pharmacological agents might be successful in treating arrhythmias induced by reentry. Success of antiarrhythmic therapy depends strongly on certain rules' obedience, such as achieving an appropriate plasmatic level of the drug, since fundamentals of absorption, distribution, metabolism and excretion are followed. Proarrhythmia is an undesirable effect of antiarrhythmic drugs, due to its action in the velocity of tissue activation and in the duration of the repolarization of the cardiac cell, leading to new disturbances or worsening pre-existing arrhythmias.

**DESCRITORES:** cellular electrophysiology; cellular actions of antiarrhythmic drugs; metabolism of antiarrhythmic drugs; proarrhythmia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hoffman B F, Dangman K H. The role of the antiarrhythmic drugs in sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 8: 104A-109A.
- Hoffman B F, Cranefield P F. *Electrophysiology of the heart*. Mount Kisco: Futura Publishing, 1976.
- Singer D H, Ten Eick R E. Pharmacology of cardiac arrhythmias. In Friedberg CK. (editor) *Current status of drugs in cardiovascular disease*. New York: Grune & Stratton, 1969: 98-124.
- Cranefield P F. *The conduction of the cardiac impulse*. Mount Kisco: Futura Publishing, 1975.
- Gadsby D C, Cranefield P F. Two levels of resting potential in cardiac Purkinje fibers. *J Gen Physiol*, 1977; 70: 725-38.
- Strauss H C, Bigger Jr J T, Hoffman B F. Electrophysiological and beta-receptor blocking effects of MJ1999 on dog and rabbit cardiac tissues. *Circ Res*, 1970; 26: 661-78.
- Arnsdorf M F, Mehlman D J. Observations on the effects of selected antiarrhythmic drugs on mammalian cardiac Purkinje fibers with two levels of steady-state potential: influences of lidocaine, phenytoin, propranolol, disopyramide and procainamide on repolarization, action potential shape and conduction. *J Pharmacol Exp Ther*, 1978; 207: 983-98.
- Wittig J, Harrison L A, Wallace A G. Electrophysiological effects of lidocaine on distal Purkinje fibers of the canine heart. *Am Heart J*, 1973; 86: 69-78.
- Dangman K H, Hoffman B F. In vivo and in vitro antiarrhythmic and arrhythmogenic effects of N-acetyl procainamide. *J Pharmacol Exp Ther*, 1981; 217: 851-65.
- Kass R S, Tsien R W, Weingart R. Ionic basis of transient inward current induced by strophanthidin in cardiac Purkinje fibers. *J Physiol*, 1978; 281: 209-24.
- Spach M S, Miller Jr W T, Geselowitz D B, Barr R C, Kootsey J M, Johnson E A. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle: evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ Res*, 1981; 48: 39-54.