

# Disopiramida - disopiramida fostato

Dr. Andrés R. Pérez Riera

## Estrutura

4-diisopropilamino-3-fenil-2-(2piridil) butiramida

Há duas formas estereoquímicas (isômeros ópticos):

Racêmica (+)

Levógira (-)

Potencial de ação das fibras de Purkinje:	Diminui a amplitude do potencial de ação por diminuição na entrada rápida de $\text{Na}^+$ , $V_{\max}$ , e $dV/dt$ : efeito tipo 1A. <b>Prolonga</b> a duração.	Diminui a amplitude do potencial de ação por diminuição na entrada rápida de $\text{Na}^+$ , $V_{\max}$ , e $dV/dt$ : efeito tipo 1A. <b>Encurta</b> a duração.
Poder vagolítico:	Maior.	Menor.

**Classe:** 1A. estabilizante de membrana.

**Nomes comerciais:** Dicorantil (Sarsa) Hoecht), Dicorantil F250, Dicorantil injetável.

**Apresentação:** Comprimidos com 100 Dicorantil (Sarsa) e 300mg e Ampolas de 50mg.

**Posologia:** 400 a 1200 mg/dia de 6/6h. Não ultrapassar de 1200mg/dia. (4 cápsulas de 300mg). Mantimento: 150

a 300 mg 6/6h. A forma de 250mg ([Dicorantil F250](#)) de 12/12h até os 70 anos. (após esta idade ½ duas vezes por dia).

**Endovenosa:** Dicrancil injetável:

**Apresentação:** ampolas com 50mg.

**Posologia:** 1 a 2 mg/Kg em bolo inicial, seguido de infusão de 1mg/Kg/h.

### ***Farmacocinética***

#### **Absorção**

##### **Oral**

**Biodisponibilidade oral**

80 a 90%.

**Pico de concentração plasmática pela via oral**

1 a 3h.

#### **Ligaçāo as proteínas**

50 a 70% com a  $\alpha_1$  glicoproteína ácida ( Holt, D. W. e col.; Br. J. Clin. Pharmacol.; 16/3(344-345) 1983) e 30 a 50% livre. O principal metabólito mono-N-dealquildisopiramida apresenta uma percentagem menor de ligação com as proteínas: 22 a 35%. A  $\alpha_1$  glicoproteína ácida aumenta em doenças agudas tais como no infarto agudo ou no surto reumático o que pode fazer diminuir a percentagem de droga livre sendo que esta é a única capaz de exercer o efeito terapêutico.

média vida  $T_{1/2}$  6 a 9h.

#### ***Excreção da droga inalterada***

50%.

#### ***Concentração plasmática terapêutica***

2 a 6m g/ml.

#### ***Órgãos que metabolizam a droga***

Fígado onde se forma o principal metabólito: **mono-N-dealquil-disopiramida** e rim o qual apresenta um clearance aproximado da droga de 1.5 mL/minuto/Kg e apresentando 1/3 da concentração da disopiramida.

## Via de eliminação mais significativa

Rins (85%) por filtração glomerular. A insuficiência deste órgão afeta o clearance da droga. ) 15% elimina-se pela via hepática sendo  $\frac{2}{3}$  como **mono-N-dealquil-disopiramida**.

### Mecanismos de ação

Semelhantes a quinidina. Apresenta importante ação direta anticolinérgica e propriedades anestésicas locais muito pouco significativas. A diferencia de quinidina procainamida ocasiona vasoconstrição periférica: aumento da resistência periférica. Não age nos receptores adrenérgicos a ou b como quinidina.

- diminui a amplitude do potencial de ação por diminuição na entrada rápida de  $\text{Na}^+$ ,  $V_{\max}$ , e  $dV/dt$ : efeito tipo **1A**.
- aumenta a duração do potencial de ação.
- aumenta a duração do período refratário efetivo em maior medida do que o anterior tanto nos átrios quanto nos ventrículos.
- **automatismo**: variável. Deprime o automatismo da fibra de Purkinje.
- **dromotropismo**: negativo ( diminui a velocidade de condução).
- **inotropismo**: negativo importante que pode precipitar ICC em pacientes com algum comprometimento do desempenho (**Podrid, P. J. e col.; N. Engl. J. Med.302:614-618, 1980**).
- **excitabilidade ou batmotropismo**: negativo: aumenta os limiares de excitabilidade e de fibrilação ventricular.
- **efeito inibitório sobre a agregabilidade plaquetária** agindo na segunda fase causada por ADP ou colágeno. Em concentrações elevadas inibe o ácido araquidônico (**Hamp, P. e col.; Thromb. Haemostasis;47/2(150-153),1982**).

**Efeitos hemodinâmicos:** produz aumento da resistência periférica por vasoconstrição e efeito inotrópico negativo leve com eventual diminuição do débito cardíaco.

### Modificações sobre o ECG

Costumam ser nulas em dose terapêuticas.

**Ritmo:** mantido o sinusal.

Pode piorar a função sinusal em pacientes com função sinusal intrínseca anormal.

**FC:** Efeito variável: por ação muscarínica pode aumentar a freqüência sinusal. Pode não ser afetada e apenas em dose elevada deprime o automatismo sinusal. Mesmo nas doses normais, na presença de disfunção do nó sinusal pode ocasionar marcada depressão do automatismo. A digoxina associada a disopiramida pode diminuir o automatismo e a condução sinusal.

**Onda P:** sem efeito.

**PR:** variável: por ação **direta** prolonga o intervalo **A-H** e o período refratário funcional do nódulo A-V, porém, este efeito é contabilizado pelo potente efeito **indireto** anticolinérgico da droga (efeito “atropina like”). Prolonga o tempo His-Purkinje. Resumindo, o PR costuma não modificar-se e ainda pode encurtar-se. O uso prévio de atropina na dose de 0,02mg/Kg anulando o efeito indireto libera o direto prolongando o PR. Pacientes portadores de bloqueio A-V de primeiro grau com QRS estreito pode receber a droga sem problemas. A digoxina associada a disopiramida pode diminuir o automatismo e a condução juncional.

**Duração do QRS:** pode ocasionar prolongamento eventual. O aparecimento de bloqueio de ramo, bloqueio bifascicular ou trifascicular deve fazer interromper de imediato o tratamento.

**QTc:** pode ocasionar eventualmente prolongamento porém, em menor medida do que quinidina. Um aumento de mais de 25% na duração deste parâmetro é indicação peremptória de suspensão do medicamento. Estudos em corações de cães, tem demonstrado que a forma racêmica(+) da droga prolonga das fibras de Purkinje e a repolarização ao passo que a levógira (-) o encurta. Como se pode observar parece que as características estereoquímicas da droga influenciam na duração do potencial de ação das fibras de Purkinje.

**Vias acessórias:** prolonga o período refratário e tempo de condução no WPW.

**Arritmias:** Se ha descrito efeitos pró-arrítmico em pacientes com QTc longo: TV, torsades de pointes, e até FV. Estes evento se vem favorecidos por taxa de potássio sérico baixas.

## Indicações

- 1) Efetiva para supressão de arritmias tanto supraventriculares quanto ventriculares: pode ser dado para o tratamento curativo ou preventivo de extra-sístoles auriculares e ventriculares.
- 2) Útil para o tratamento de taquiarritmias da síndrome de WPW pelo efeito sobre as vias acessórias.
- 3) Efetiva pela via oral para prevenção das taquicardias por reentrada A-V sustentadas pelo marcado efeito depressor na via retrógrada do circuito (**Kou, H. C.; e col.; Circulation; 66/21(454- 462),1982**).
- 4) As drogas da **classe 1A** (quinidina, procainamida e disopiramida fosfato) associadas a mexiletine (**classe 1B**) revelaram um sinergismo eletrofisiológico (**Greenspan, A. M.; e col.; Am. J. Cardiol. 56:277-284, 1985**) e assim, resultam eficazes na profilaxia de taquicardias ventriculares recorrentes permitindo diminuir a dose de cada classe com melhor controle da arritmia e menor intensidade de efeitos colaterais.
  1. A combinação das drogas da **classe 1A** com a de **classe 1B mexiletina** propicia profilaxia mais adequada para taquicardias ventriculares recorrentes (**Mc Govern, B. e col.; J. Am. Coll. Cardiol. 7( Suppl A), 109<sup>A</sup> Abstr P87-1919, 1986**).
- 5) **Eliminação de FA, flutter e TPSV de inicio recente. E COLINÉRGICAS.**
- 6) profilaxia de arritmias ventriculares, particularmente fibrilação ventricular em pacientes com infarto agudo agudo resistente a lidocaina (**De Lanorelle, T.D.I.M.S. e col.; Br. Med. J. 2:795,1976**).
- 7) Na preparação de cardioversão ou quando o choque elétrico não for materialmente possível ou estiver contra-indicado no tratamento do flutter ou fibrilação atrial.
- 8) Prevenção da síncope neurocardiogênica espontânea ou induzida. Nestes casos pode se necessitar dose de 800mg/dia.

- 9) Alternativa a quinidina e procainamida nos pacientes que não respondem a estas drogas ou desenvolveram efeitos tóxicos (Danilo, P and Rosen, M. R.: Am. Heart J. 92:532,1976).
- 10) De escolha para o tratamento cardiomiopatia hipertrófica com marcada bradicardia (menor do que 50bpm) na dose de 400 a 600mg/dia isolada ou associada a b-bloqueador ou verapamil. Se o paciente mesmo assim se mantiver sintomático pode-se apelar ao marcapasso bicameral DDD. A droga produz abolição do gradiente pressórica em pacientes portadores de miocardiopatia hipertrófica obstrutiva por um duplo mecanismo: a) vasoconstrição periférica e b) inotropismo negativo. Por outra parte, por sua ação vagolítica melhora a condução átrio-ventricular aumentando da frequencia cardíaca e melhorando o lusinotropismo (distensibilidade) (Dias da Silva, M. A. TRATAMENTO DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA COM BRADICARDIA. Rev.Soc. Cardiol. Estado de São Paulo, Vol 8 Nº 6 :1142-5, 1998).

### **Contra-indicações**

- 1) **disfunção sinusal grave:** uma vez que na presença de disfunção do nó sinusal pode ocasionar marcada depressão do automatismo.
- 2) **bloqueio A-V de segundo e terceiro graus, se não foi implantado um marcapasso.**
- 3)  **bloqueio trifascicular.**
- 4) **ICC severa ou não controlada:** pelo efeito inotrópico negativo.
- 5) **história de hipersensibilidade a droga.**
- 6) **adenoma de próstata:** pode desencadear retenção urinária aguda nestes pacientes.
- 7) **glaucoma:** pelo risco de desencadear hipertensão ocular particularmente em idosos com glaucoma crônico de ângulo agudo.
- 5, e 6) pela importante ação direta anticolinérgica.
- 8) **insuficiência hepática e/ou renal.**
- 9) **gestação e durante o aleitamento:** A droga atravessa a barreira placentária podendo desencadear contrações uterinas dose dependente ( Tadmor, O. P.; e col.; Am. J. Obstet. Gynecol. 162:482,1990). Poderia ser usada para induzir o parto.

Não há efeitos teratogênicos descritos. Aparece no leite materno em concentrações semelhantes que no sangue, sendo que se há calculado que o bebê ingere menos que 2mg/Kg/dia (**Ellsworth, A. J. e col.; Drug. Intell. Clin. Pharm. 23:56, 1989** ).

### **Efeitos colaterais**

presente em 10 a 40% dos pacientes e relacionados na sua maioria aos efeitos **anticolinérgicos, atropínicos ou parasimpátilíticos**: mucosas secas de olhos, boca, nariz e garganta, retenção urinária particularmente em prostáticos, obstipação, distúrbios na acomodação visão turva, diplopia e eventualmente aumento da pressão intra-ocular .

Piora do desempenho ventricular e pacientes com algum grau de hipocinesia. Lembremos que a **ICC severa ou não controlada constitui uma contra-indicação** pelo efeito inotrópico negativo podendo levar ao colapso cardiológico.

Se há referido excepcionalmente hipoglicemia e ictericia colestásica.

### **Efeitos pró-arrítmicos ou arritmogênicos**

Arritmias ventriculares associadas a QT longo e torsades de pointes e até fibrilação ventricular. Estes eventos se vem favorecidos por taxa de potássio sérico baixas. Parece que os efeitos **pró-arrítmicos** são menores do que com as outras drogas do grupo IA sendo em torno de 6% (**Echizen, H.; et. al. Clin. Pharmacol. Ther. 40:274-80, 1986**).

### **Efeitos colaterais na gestação para o binômio mão/feto**

#### **Categoria de risco**

C da FDA.

### **Relação materno/fetal**

0,39.

### **Relação leite/plasma**

**0,9.** Excretada em baixas concentrações.

Pode ocasionar contração uterina em dose suficientes com potencial para induzir ao parto. Pode conduzir ao aborto por este motivo.

O efeito antiarrítmico é mais intenso durante o terceiro trimestre por redução na ligação com as proteínas plasmáticas nesta fase.

### **Interações medicamentosas**

Não é aconselhável sua associação com:

***Amiodarona, verapamil, b bloqueadores e prenilamina.***