

Cloridrato de Propafenona

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Estrutura: (2'-(2-hidroxi-3-propilamino-propoxi) -3 fenil-aminofenona.
Classe: 1C. com fraca propriedade adicional b-bloqueadora e bloqueante do cálcio.
Nome comercial: Ritmonorm®(Knoll); Norfenon®,

Apresentação:

Comprimidos: 300mg.
Ampolas: com 20ml com 70 mg.

Posologia:

-Pela via oral: 450 a 900mg/dia. periodicidade: 8/8h.
- Pela via endovenosa: 1 a 2mg/Kg em 3 a 5' (1 a 2 ampolas). Nova aplicação após 90' S/N. Infusão: para administração EV lenta diluir em SG diluir 1 ampola e aplicar em 3h.

Farmacocinética:

Absorção:

- Pela via oral: reduzida por metabolismo hepático de primeira passagem extenso e dose/dependente (aclaramento pré-sistêmico). Absorve-se por esta via 95%, porém, sua biodisponibilidade é de apenas 12%
- Pico de concentração plasmática pela via oral: 2h.
- Transporte plasmático: 97% unido a proteínas, principalmente a glicoproteína ácida.
- Vida média $T^{1/2}$: 2 a 4h.
- Órgãos que metabolizam a droga: fígado originando por oxidação os metabólitos:
- 5 hidroxipropafenona (possui propriedades antiarrítmicas semelhantes a propafenona).
- Hidroximetoxipropafenona (sem efeito antiarrítmico)
- N-depropilpropafenona (NDPP)
- N-desalquilpropafenona.
- Outra parte menor forma glucurono e sulfoconjugados que se eliminam por via biliar a fezes e pelo rim.
- Menos de 1% elimina-se inalterada pela urina.
- Concentração plasmática terapêutica: 0,5 a 1.8mg/mL.

Mecanismos de ação:

Bloqueio dos canais rápidos de Na^+ , V_{max} , amplitude da fase 0, em estado fechado ou tônico (inativo) quanto predominantemente aberto (fásico). O bloqueio dos mencionados canais é dose e voltagem dependente manifestando-se em forma mais intensa na presença de frequências rápidas, O fenômeno ocorre especialmente no sistema His-Purkinje e no músculo banal ventricular.

Aumento dos períodos refratários dos átrios, inconstante no nóculo A-V, e ventrículos. Leve efeito b-bloqueador não cardioseletivo.

Discretíssimo efeito antagonista do cálcio (cem vezes menor do que o verapamil).

Efeito sobre as propriedades funcionais do coração

a) Automatismo: Negativo. sobre a fibra de Purkinje diminui a velocidade de ascensão da fase 4 (bloqueio do canal de potássio). Apenas em dose elevada pode deprimi-lo pelo efeito bloqueante do canal de cálcio no potencial de ação da fibra lenta no nóculo sinusal.

b) Dromotropismo: importante negativo ao longo de todas as estruturas cardíacas.

- c) Excitabilidade: batmotrópica negativa aumentando a refratariedade e o período refratário de átrios e ventrículos ao elevar o limiar diastólico de excitabilidade e prolongar a duração do potencial de ação.
- d) Contractilidade: inotrópica negativa que se faz sentir apenas em pacientes com função ventricular comprometida.

Efeitos hemodinâmicos:

- Queda de PA sistólica.
- Aumento reflexo da FC.
- Queda da Pd_2 do VE.
- 10% de queda na pressão da artéria pulmonar.

Efeitos sobre o eletrograma:

Aumenta o tempo de recuperação do nódulo sinusal, a condução sino-auricular, o P-A (em forma significativa) e em menor medida o A-H e H-V.

Feixes anômalos: aumenta o período refratário efetivo anterógrado e em menor medida, o retrógrado.

Modificações sobre o ECG:

Ritmo:

FC: pode ocasionar discreto aumento reflexo pela queda da PA sistólica. Em dose elevada pode afetar o automatismo sinusal. Em pacientes com disfunção sinusal pode causar bradicardia.

Onda P: como consequência do aumento potencial do tempo P-A (intra-atrial) e interatrial (AE/AD) pode aumentar a duração do P.

PR: pode ocasionar importante aumento como consequência do prolongamento tanto do A-H como o do H-V. Interromper a administração se atinge os 30ms.

Duração do QRS: pode aumentar em forma significativa. Deve-se interromper a administração com duração ≥ 180 ms.

J-T: não o modifica com toda droga da classe 1C.

QTc: Há controvérsias do efeito sobre este parâmetro, porém, a opinião que prevalece é que o prolonga em forma pouco expressiva como consequência do aumento do QRS e bloqueio dos canais rápidos de potássio em fase 3.

Em resumo os efeitos mais expressivos da droga sobre o ECG são: os aumentos na duração do PR e QRS e QT.

Indicações:

Pode ser empregada para:

Tratamento preventivo das taquicardias supraventriculares reentrantes no Nó A-V atrioventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT) e vias acessórias orthodromic atrioventricular reentrant tachycardia (AVRT). por deprimir a condução em ambos níveis

Muito eficaz nos eventos taquiarrítmicos supraventriculares da síndrome de WPW.

Taquicardia supraventriculares e ventriculares das crianças. Usa-se a via endovenosa aplicando em cinco minutos 1mg/Kg. No adulto a dose será de 2mg/Kg em bolo lenta. Com eficácia estimada em 60 a 100% dos casos. Lembremos que a primeira escolha nestes casos são as manobras vagais e perante o fracasso das mesmas se opta pela terapia farmacológica sendo adenosina e verapamil as escolhas de primeira linha.

Indicada na suspensão por longo prazo e prevenção das recorrências de fibrilação atrial e flutter refratários e sintomáticos desde que a função ventricular seja boa e a etiologia não coronariana

Termo agudo ou supressão da taquicardia ventricular recorrente.

Equivalente a quinidina para a supressão das extra-sístoles ventriculares.

Contra-indicações:

- 1) Cardiopatia estrutural
- 2) ICC manifesta.
- 3) Choque cardiogênico exceto o por taquiarritmias.
- 4) Bradicardia sintomática com FC < 50bpm.
- 5) Doença do nó sinusal.
- 6) Transtornos preexistentes de condução sino-atrial, átrio ventricular e intraventricular de alto grau.

- 7) Asmáticos ou DPOC.
- 8) Intervalo QT prologado
- 9) Suspeita da síndrome de Brugada
- 10) Hipersensibilidade a droga
- 11) Pacientes que recebem ritonavir

Efeitos colaterais:

Presentes em aproximadamente $\frac{1}{3}$ dos casos necessitando interrupção da droga em 15%.

- 1) Neurológicos: vertigem, tremores, visão turva, parestesias. Estes sintomas observam-se com níveis acima de 1100 ng/ml.
- 2) Psiquiátricos: episódios psicóticos.
- 3) Gastrointestinais: náusea, sabor metálico, vômito, obstipação, alterações nos testes de função hepática, hepatite colestásica transitória.
- 4) Cutâneos: rush.
- 5) hematológicos: neutropenia reversível, agranulocitose, hiponatremia e síndrome "lupus like".
- 6) Respiratórios: broncoespasmo pelo efeito bloqueador e pleurite aguda.
- 7) Cardiovasculares: presentes em 15% dos casos. Piora da arritmia preexistente se há descrito em 10% dos casos. Pode causar disfunção do nó sinusal em pacientes com função sinusal normal assim como pode piorar a função sinusal em pacientes com função sinusal intrínseca anormal. Pode causar distúrbios de condução A-V e prolongamento do intervalo QT.

Pode precipitar ou piorar quadros de insuficiência cardíaca congestiva levando a edema agudo de pulmão e choque cardiogênico. Os quadros de ICC se observam em 5 a 10% dos casos.

Efeitos colaterais na gestação para o binômio mãe/feto

Categoria de risco

Classificação da FDA: C. Provavelmente seguro. Dados insuficientes. Não se há demonstrado efeitos adversos para o feto em uso clínico ou em teste de laboratório mesmo assim, não se recomenda durante a gestação. Nos poucos relatos foi bem tolerada pelo feto (sem teratogenia) e mãe.

Relação materno/fetal

0,14 a 0,20.

Relação leite/plasma

0,14 a 0,20. Passam ao leite materno propafenona e seu metabólito ativo.

Interações medicamentosas:

- Digoxina: aumenta a concentração plasmática desta droga em média 83%
- Propranolol: idem.
- Warfarina: eleva os níveis dos cumarínicos pela sua elevada taxa de união com as proteínas plasmáticas.
- Quinidina: doses pequenas inibem o metabolismo da propafenona.
- Cimetidina: aumenta os níveis da propafenona
- Amiodarona: ambas drogas se potencializam mutuamente nas arritmias refratárias ventriculares
- Fluconazol
- Fármacos inibidores das enzimas CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4: [Cetoconazol](#), [cimetidina](#), [quinidina](#), [eritromicina](#) e suco de fruta (toranja ou pomelo), podem aumentar os níveis de Cloridrato de Propafenona (substância ativa). Quando Cloridrato de Propafenona (substância ativa) é administrado com inibidores destas enzimas, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente e a dose deve ser ajustada de acordo.

Recente estudio muestra efecto adicional clase III

Referencias

- 1) Pintarić H, Manola S, Nossan JS, Pavlović N, Delić-Brkljacić D, Radeljić V. Electrophysiological effects, efficacy and safety of intravenous propafenone in termination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia and atrioventricular reentrant tachycardia: a prospective non-randomized interventional study. Acta Clin Croat. 2010 Mar;49(1):25-31.
- 2) Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. J Am Coll Cardiol. 1987 Jun;9(6):1357-63.

- 3) Reimold SC, Maisel WH, Antman EM. Reimold SC, Maisel WH, Antman EM. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Cardiol.* 1998 Oct 16;82(8A):66N-71N.
- 4) Mörike K. Mörike K, Kivistö KT, Schaeffeler E, Jägle C, Igel S, Drescher S, Fux R, ET AL. Propafenone for the prevention of atrial tachyarrhythmias after cardiac surgery: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:104-110. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1993 Mar 1;71(7):558-63.
- 5) Lee SS, Cha EY, Jung HJ, Shon JH, Kim EY, Yeo CW, Shin JG. Genetic polymorphism of hepatocyte nuclear factor-4alpha influences human cytochrome P450 2D6 activity. *Hepatology.* 2008;48:635-645.
- 6) Vita JA, Friedman PL, Cantillon C, Antman EM. Efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1989 May 15;63(17):1275-8.
- 7) Huh S, Jung E, Lee J, Roh K, Kim JD, Lee J, Park D. Mechanisms of melanogenesis inhibition by propafenone. *Arch Dermatol Res.* 2010 Jun 13. [Epub ahead of print]
- 8) Clarot F, Goullé JP, Horst M, Vaz E, Lacroix C, Proust B. Fatal propafenone overdoses: case reports and a review of the literature. *J Anal Toxicol.* 2003 Nov-Dec; 27(8):595-599.
- 9) Fonck K, Haenebalcke C, Hemeryck A, Belpaire F, Jordaens L, Calle P, Buylaert W. ECG changes and plasma concentrations of propafenone and its metabolites in a case of severe poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36(3):247-251.
- 10) Cocozzella D, Curciarello J, Corallini O, Olivera A, Alburquerque MM, Fraquelli E, Zamagna L, Olenchuck A, Cremona A. Propafenone hepatotoxicity: report of two new cases. *Dig Dis Sci.* 2003 Feb;48(2):354-7.
- 11) Hrovatin E, Piazza R, Brieda M, Dametto E, Zardo F, Burelli C, Cassin M, Nicolosi GL. Proarrhythmic effects of propafenone in a woman with hepatopathy: is it always a simple drug in clinical practice? *Ital Heart J Suppl.* 2002 Jul;3(7):770-5.
- 12) Fonck K, Haenebalcke C, Hemeryck A, Belpaire F, Jordaens L, Calle P, Buylaert W. ECG changes and plasma concentrations of propafenone and its metabolites in a case of severe poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998; 36:247-251
- 13) Zhou Y, Lu Q. DNA methylation in T cells from idiopathic lupus and drug-induced lupus patients. *Autoimmun Rev.* 2008; 7: 376-383.
- 14) Gareri P, De Fazio P, Gallelli L, De Fazio S, Davoli A, Seminara G, Cotroneo A, De Sarro G. Venlafaxine-propafenone interaction resulting in hallucinations and psychomotor agitation. *Ann Pharmacother.* 2008; 42:434-438.
- 15) Palleschi GM, Bellandi S, Torchia D. Propafenone-induced psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:209-210
- 16) Stoschitzky K, Stoschitzky G, Lercher P, Brussee H, Lamprecht G, Lindner W3. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. *Europace.* 2016;18(4):568-71.