

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 Na^+ , V_{max} , e dV/dt .: efeito tipo 1A. Prolonga a duração.	Diminui a amplitude do potencial de ação por diminuição na entrada rápida de Na^+ , V_{max} , e dV/dt .: efeito tipo 1A. Encurta 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: Dicranil 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.

Ligação as proteínas

50 a 70% com a α_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 α_1 glicoproteína ácida aumenta em doenças agudas tais como no infarto agudo o 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 α ou β como quinidina.

- diminui a amplitude do potencial de ação por diminuição na entrada rápida de 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 frequência 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 contabalaceado 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 as 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^A 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 pressôrica 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 frequência 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 parasimpáticos**: 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 cardiogênico.

Se há referido excepcionalmente hipoglicemia e icterícia 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 mãe/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.