

Estudo comparativo das ações anti-arrítmicas da cibenzolina e da difenilhidantoína sódica em arritmias ventriculares digitálico-induzidas

Hélio GERMINIANI⁽¹⁾, Clotilde de Lourdes Branco GERMINIANI⁽²⁾, Roniel Paulo SANTI⁽³⁾, Gustavo VIEIRA⁽⁴⁾

Reblampa 78024-89

GERMINIANI, H.; GERMINIANI, C. L. B.; SANTI, R. P.; VIEIRA, G. - Estudo comparativo das ações anti-arrítmicas da cibenzolina e da difenilhidantoína sódica em arritmias ventriculares digitálico-induzidas. *Reblampa*, 8(2): 77-84, 1995.

RESUMO: A cibenzolina, uma nova droga anti-arrítmica, foi estudada em cães após a indução de arritmias ventriculares experimentais digitálico-induzidas. A difenilhidantoína sódica foi utilizada como droga para comparação. Sessenta cães adultos saudáveis foram anestesiados com thiopental sódico e mantidos sob ventilação com ar ambiente, através de bomba pneumática. A atividade cardíaca foi monitorizada através de um eletrocardioscópio e foram obtidos eletrocardiogramas periodicamente. Em trinta animais (Grupos I, II e III) as arritmias ventriculares foram obtidas com a utilização de ouabaina em dose tóxica. Dez desses cães (Grupo I) foram utilizados como controle. Outros dez (Grupo II), após o desencadeamento das arritmias ventriculares por ouabaina, receberam cibenzolina e os dez cães restantes (Grupo III) tiveram as arritmias ventriculares ouabaina-induzidas tratadas com difenilhidantoína sódica. Nos outros trinta cães, as arritmias ventriculares foram induzidas por doses tóxicas de Lanatosídeo C. Dez (Grupo IV) compuseram o grupo - controle; outros dez (Grupo V), após desenvolverem arritmias ventriculares lanotosídeo C - induzidas, foram tratados com cibenzolina e os últimos dez cães (Grupo VI), após desenvolverem arritmias ventriculares lanotosídeo C - induzidas, receberam difenilhidantoína sódica. A análise estatística dos resultados demonstrou que o uso da cibenzolina no tratamento das arritmias ventriculares desencadeadas por ouabaina determinou um índice de reversão significativo ($P < 0,01$). As arritmias ventriculares induzidas por ouabaina que foram tratadas com difenilhidantoína sódica, bem como as arritmias ventriculares induzidas por lanotosídeo C, tratadas com cibenzolina e com difenilhidantoína sódica, apresentaram índices de reversão não significativos ($P > 0,05$). Concluem os autores que nas condições experimentais em que o trabalho foi elaborado, a cibenzolina demonstrou maior eficácia anti-arrítmica do que a difenilhidantoína sódica.

DESCRIPTORIOS: arritmias ventriculares, cibenzolina, difenilhidantoína, ouabaina, lanatosídeo C.

INTRODUÇÃO

Considerando-se as arritmias ventriculares são, em geral, severas, e que podem ser controladas com várias drogas anti-arrítmicas, o objetivo do presente trabalho foi realizar um estudo comparativo experimental entre a cibenzolina, uma nova droga, e a

difenilhidantoína sódica, droga sobejamente conhecida no tratamento das arritmias ventriculares digitálico-induzidas.

MATERIAL E MÉTODO

Arritmias ventriculares experimentais foram indu-

Trabalho realizado no Laboratório de Fisiologia Veterinária Instalado no Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná.

(1) Professor Livre-Docente de Cardiologia e Adjunto de Farmacologia da U.F.P.R.

(2) Professora Titular de Fisiologia da U.F.P.R.

(3) Acadêmico de Medicina Veterinária, Bolsista de Iniciação Científica da U.F.P.R.

(4) Acadêmico de Medicina Veterinária, Monitor de Fisiologia Veterinária da U.F.P.R.

Endereço para correspondência: Rua Buenos Aires, 611 apto. 201 - CEP: 80150-070 - Curitiba - PR.

Recebido em 12/1994 e publicado em 08/1995.

zidas através de dois compostos digitálicos, a ouabaina e o lanatosídeo C e foram tratadas com cibenzolína e difenilhidantoina sódica. Sessenta cães de rua, adultos e saudáveis, de ambos os sexos, foram utilizados na experimentação. Todos os animais foram anestesiados com thiopental sódico (Thionembul Abbott) e mantidos com ventilação artificial com ar ambiente através da bomba pneumática Palmer E 203. A veia femoral direita foi canulada e conectada a uma bureta que continha solução isotômica de cloreto de sódio. Todas as drogas foram administradas através da veia canulada. O eletrocardiograma foi obtido através de um eletrocardiógrafo FUNBEC-ECG 40 e a derivação DII foi utilizada para registro do ritmo cardíaco. Para monitorização contínua do ritmo cardíaco utilizou-se um eletrocardioscópio FUNBEC-4 ICN.

Para induzir arritmias ventriculares, os compostos digitálicos foram administrados aos sessenta animais, que foram considerados intoxicados quando as arritmias ventriculares persistiam por vinte minutos. Os animais foram separados em seis grupos de dez cada, assim distribuídos: Grupo I - controle - ouabaina; Grupo II - ouabaina - cibenzolína; Grupo III - ouabaina - difenilhidantoina; Grupo IV - controle - lanatosídeo C; Grupo V - lanatosídeo C - cibenzolína e Grupo VI - lanatosídeo C - difenilhidantoina.

As arritmias ventriculares foram induzidas por ouabaina nos 30 cães dos grupos I, II e III. A ouabaina foi administrada intravenosamente em doses que variaram de 41,66 a 125,00 microgramas por quilo de peso, tendo sido administrada até a ocorrência de arritmia ventricular estável. Os animais do Grupo I foram observados durante 120 minutos após estabilização das arritmias ventriculares. Esse período de observação foi reduzido quando ocorreu fibrilação ventricular ou assistolia. No Grupo II, após a estabilização das arritmias ventriculares, os cães receberam

cibenzolína em doses que variaram de 4,0 a 12,0 miligramas por quilo de peso. No Grupo III, após a estabilização das arritmias ventriculares, os cães receberam difenilhidantoina sódica em doses que variaram de 7,69 a 31,25 miligramas por quilo de peso. A monitorização eletrocardiográfica foi mantida por cento e vinte minutos após a administração da última dose da droga anti-arrítmica, fosse ela a cibenzolína ou a difenilhidantoina sódica (Grupos II e III).

As arritmias ventriculares foram induzidas por lanatosídeo C nos trinta animais constantes dos grupos IV, V e VI. O lanatosídeo C foi administrado intravenosamente em doses que variaram de 0,114 a 0,285 miligramas por quilo de peso, até o desenvolvimento de arritmias ventriculares. O eletrocardiograma dos cães do Grupo IV foi monitorizado por cento e vinte minutos após a estabilização das arritmias ventriculares. Esse período foi encurtado quando se desenvolveu fibrilação ventricular ou assistolia. Após estabilização das arritmias ventriculares, os cães do Grupo V receberam cibenzolína por via intravenosa em doses que variaram de 4,00 a 12,00 miligramas por quilo de peso.

Os animais do Grupo VI, após estabilização das arritmias ventriculares, receberam difenilhidantoina sódica em doses que variaram de 3,57 a 35,71 miligramas por quilo de peso. A monitorização eletrocardiográfica nos grupos V e VI foi mantida por cento e vinte minutos após a administração da última dose da droga anti-arrítmica, fosse ela a cibenzolína ou a difenilhidantoina sódica.

RESULTADOS

Os resultados dos grupos I, II e III mostraram que as arritmias ventriculares induzidas por ouabaina (Grupo I) não reverteram ao ritmo sinusal em 8 cães, tendo ocorrido reversão espontânea nos outros dois. A Tabela I e a Figura 1 ilustram o comportamento desse

TABELA I
AÇÃO ARRITMÓGENA DA OUABAINA

Cão nº	Sexo	Peso (Kg)	Ouabaina		Arritmia	Resultado final
			dose total(µg)	Dose/Kg (µg)		
01	M	11,0	1000	90,90	TPVMS	TPVMS
02	M	11,0	750	68,18	TPVMS	TPVMS + EVP
03	F	12,0	500	41,66	TPVMS + EVP	RS
04	M	13,0	750	57,69	TPVMS	TPVMS
05	F	14,0	1000	71,42	TPMVS	TPVPS
06	M	12,0	750	62,50	TPVMS	Assistolia precedida de FV
07	M	12,5	1500	120,00	TPB	Assistolia precedida de FV
08	F	11,0	1000	90,90	TPVMNS	RS
09	M	14,0	1250	89,28	FV	Assistolia precedida de FV
10	M	16,0	1500	93,75	TPVMS	Assistolia precedida de FV
Médias		12,65	1000	78,62		

M: macho; F: fêmea; Nº: número; Kg: quilo; µg: micrograma; TPVMS: taquicardia paroxística ventricular monomórfica sustentada; TPVMNS: taquicardia paroxística ventricular monomórfica não sustentada; TPVPS: taquicardia paroxística ventricular polimórfica sustentada; TPB: taquicardia paroxística bidirecional; EVP: extra-sístolia ventricular polimórfica; RS: ritmo sinusal; FV: fibrilação ventricular.

TABELA II
AÇÃO ANTI-ARRÍTMICA DA CIBENZOLINA EM ARRITMIAS VENTRICULARES INDUZIDAS POR OUABAINA

Cão nº	Sexo	Peso (kg)	Ouabaina		Arritmia	Cibenzolína		Resultado final
			dose total (μ g)	dose/Kg (μ g)		dose total (μ g)	dose/Kg (μ g)	
01	F	9,5	593,75	62,50	TPVMNS	38	4	RS
02	F	9,5	712,50	75,00	TPVMS	38	4	RS
03	M	11,5	575,00	50,00	TPVMS	46	4	RS
04	M	13,5	675,00	50,00	TPVMS	54	4	RS
05	F	12,0	900,00	75,00	TPVMS	96	8	RS
06	M	9,5	712,50	75,00	TPVMS	38	4	RS
07	M	6,5	487,50	75,00	TPVMS	26	4	RS
08	M	10,0	500,00	50,00	TPVMNS	40	4	RS
09	M	11,0	825,00	75,00	TPVPS	132	12	TPVMS
10	M	13,0	750,00	57,69	TPVMNS	52	4	RS
Médias		10,6	673,12	64,51		56	5,2	

Kg: quilo; μ g: micrograma; mg: miligrama TPVMS: taquicardia paroxística ventricular monomórfica sustentada; TPVMNS: taquicardia paroxística ventricular monomórfica não sustentada; TPVPS: taquicardia paroxística ventricular polimórfica sustentada; RS: ritmo sinusal; M: macho; F: fêmea.

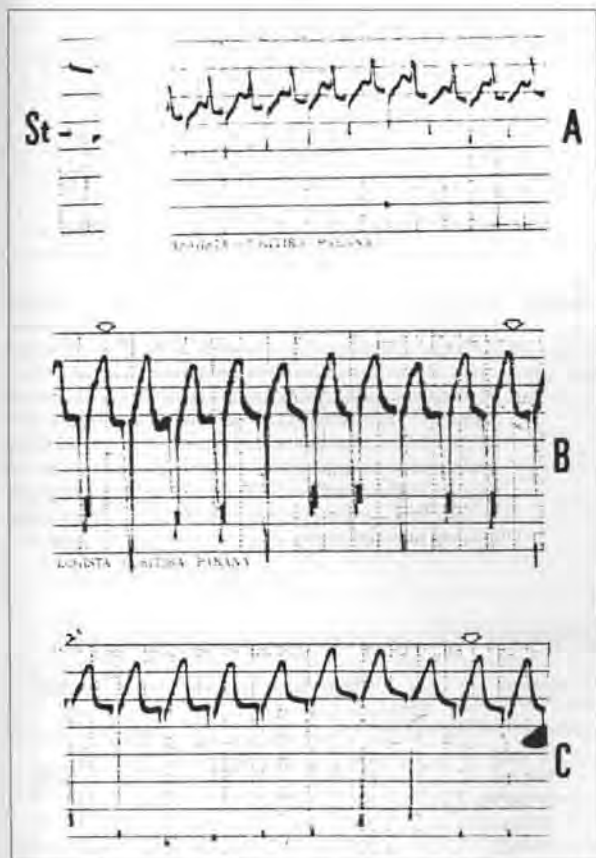


Figura 1 - Exemplo de alterações eletrocardiográficas devidas à ação arritmógena da ouabaina. Cão nº 4, Grupo I - controle-ouabaina. St: padrão de calibração do eletrocardiógrafo. A - controle eletrocardiográfico prévio: ritmo sinusal. B - registro eletrocardiográfico obtido 20 minutos após estabilização da taquicardia paroxística ventricular monomórfica sustentada (dose total de ouabaina: 750 μ g correspondentes a 57,69 μ g/Kg). C - registro eletrocardiográfico obtido 120 minutos após o início do período de observação. Notar que a arritmia persiste inalterada.

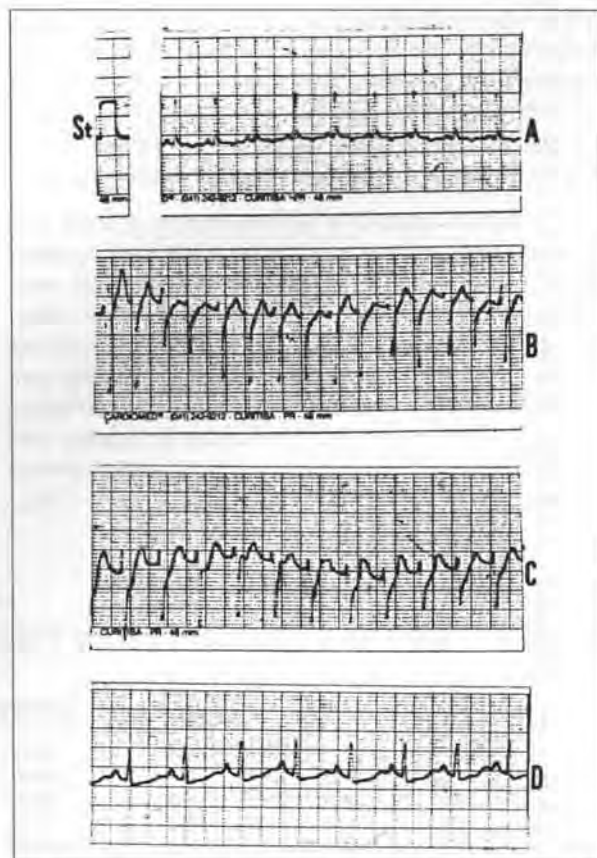


Figura 2 - Exemplo de registro eletrocardiográfico da ação anti-arrítmica da cibenzolín em arritmias induzidas por ouabaina. St: padrão de calibração do eletrocardiógrafo. Cão nº 5 - Grupo II - Ouabaina-cibenzolín. A - Controle eletrocardiográfico prévio: ritmo sinusal. B - Taquicardia paroxística ventricular monomórfica sustentada. C - Registro obtido 1 minuto após administração da primeira dose de cibenzolín (4 mg/Kg). D - Registro obtido 120 minutos após administração da segunda dose de cibenzolín (dose total: 96 mg, correspondente a 8 mg/Kg).

grupo. No Grupo II, as arritmias ventriculares induzidas pela ouabaina foram tratadas com cibenzolína, o que determinou a reversão ao ritmo sinusal em nove cães, persistindo a arritmia ventricular no décimo. O comportamento desse grupo está ilustrado nas Tabela II e Figura 2. No Grupo III, as arritmias ventriculares ouabaina-induzidas foram tratadas com difenilhidantoína sódica. Houve reversão ao ritmo sinusal em sete cães, sendo que nos três restantes persistiu a arritmia ventricular, conforme evidenciam a Tabela III e a Figura 3.

No Grupo IV, em nove dos dez cães a arritmia ventricular persistiu e no animal restante houve reversão ao ritmo sinusal. A Tabela IV e a Figura 4 ilustram o comportamento desse grupo. No Grupo V, as arritmias ventriculares induzidas pelo lanotosídeo C foram tratadas com cibenzolína. Houve reversão ao ritmo sinusal em 6 dos animais do grupo, persistindo a arritmia ventricular nos quatro restantes. A Tabela V e a Figura 5 ilustram o comportamento desse grupo. No Grupo VI, as arritmias ventriculares desencadeadas por dose tóxica de lanotosídeo C foram revertidas ao ritmo sinusal em apenas seis cães, permanecendo os demais com arritmia ventricular. A Tabela VI e a Figura 6 ilustram o comportamento desse grupo.

A análise estatística dos resultados, usando o χ^2 ajustado pelo método de Yate corrigido para continuidade, mostrou que o tratamento das arritmias ventriculares ouabaina-induzidas com cibenzolína determinou reversão significativa ($p < 0,01$). As arritmias ventriculares induzidas por ouabaina e tratadas com difenilhidantoína sódica, bem como as arritmias ventriculares lanotosídeo C - induzidas e tratadas com cibenzolína ou difenilhidantoína sódica, apresentaram índices de reversão não significativos ($p > 0,05$).

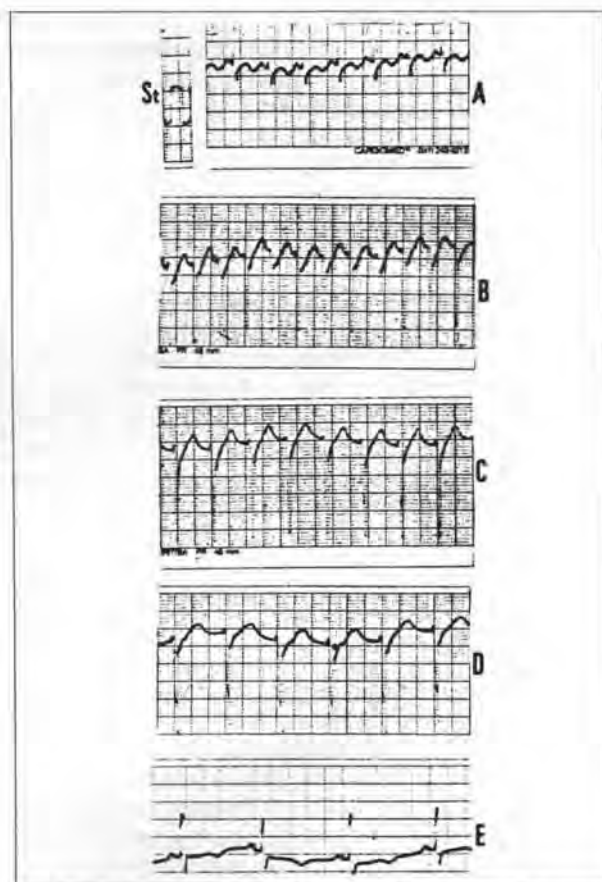


Figura 3 - Exemplo de registro eletrocardiográfico da ação anti-arrítmica da difenilhidantoína sódica em arritmias induzidas por ouabaina. A - Traçado prévio em ritmo sinusal. B - Taquicardia paroxística ventricular monomórfica sustentada induzida por dose tóxica de ouabaina. Cão nº 9 Grupo III - ouabaina-difenilhidantoína sódica. C - Traçado obtido 20 minutos após a primeira dose de difenilhidantoína sódica (100 mg). D - Traçado obtido 50 minutos após a segunda dose de difenilhidantoína sódica (50 mg). E - Registro obtido 120 minutos após administração da terceira dose de difenilhidantoína sódica (50 mg dose total: 250 mg correspondente a 18,18 mg/Kg) Ritmo sinusal.

TABELA III
AÇÃO ANTI-ARRÍTMICA DA DIFENILHIDANTOÍNA SÓDICA EM ARRITMIAS VENTRICULARES INDUZIDAS POR OUABAINA

Cão nº	Sexo	Peso (Kg)	Ouabaina		Arritmia	Difenilhidantoína		Resultado final
			dose total (μ g)	dose/kg (μ g)		dose total (μ g)	dose/kg (μ g)	
01	M	10,00	750	75,00	TPVMS	250	25,00	RS
02	M	8,0	750	93,75	TPVMS	250	31,25	TPVMS
03	M	8,0	750	93,75	TPVMNS	250	31,25	RS
04	M	10,5	750	71,42	TPVMNS	250	23,80	RS
05	M	13,0	750	57,69	TPVMS	250	19,23	TPVMNS
06	M	11,5	750	65,21	TPVMNS	150	13,04	RS
07	M	7,0	500	71,42	TPVMS	200	28,57	RIVL
08	M	13,0	750	57,69	TPVMS	100	7,69	RS
09	M	11,0	1000	90,90	TPVMS	200	18,18	RS
10	F	8,0	1000	125,00	TPVMS	100	12,50	RS
Médias		10,0	775	80,18		200	21,05	

Kg: quilo; μ g: micrograma; TPVMNS: taquicardia paroxística ventricular monomórfica sustentada; TPVMS: taquicardia paroxística ventricular monomórfica não sustentada; TPVPS: taquicardia paroxística ventricular polimórfica sustentada; RS: ritmo sinusal; RIVL: ritmo idioventricular lento; M: macho; F: fêmea.

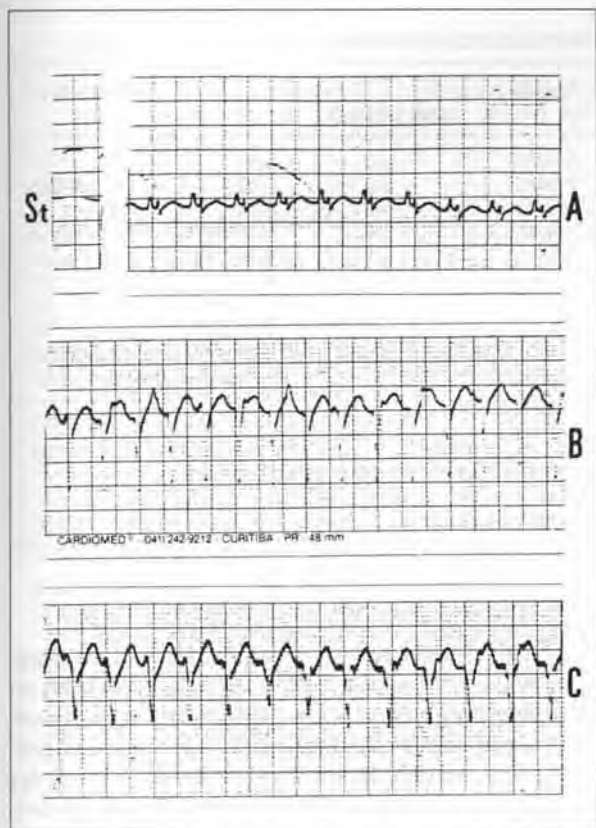


Figura 4 - Exemplo de alterações eletrocardiográficas devidas à ação arritmógena do lanatosídeo C. Cão nº 10, Grupo IV - controle lanatosídeo C. A - Traçado prévio: ritmo sinusal. B - Registro obtido após estabilização da taquicardia paroxística ventricular monomórfica sustentada - C - Registro obtido 120 minutos após o início do período de observação. Permanece a mesma arritmia registrada em B.

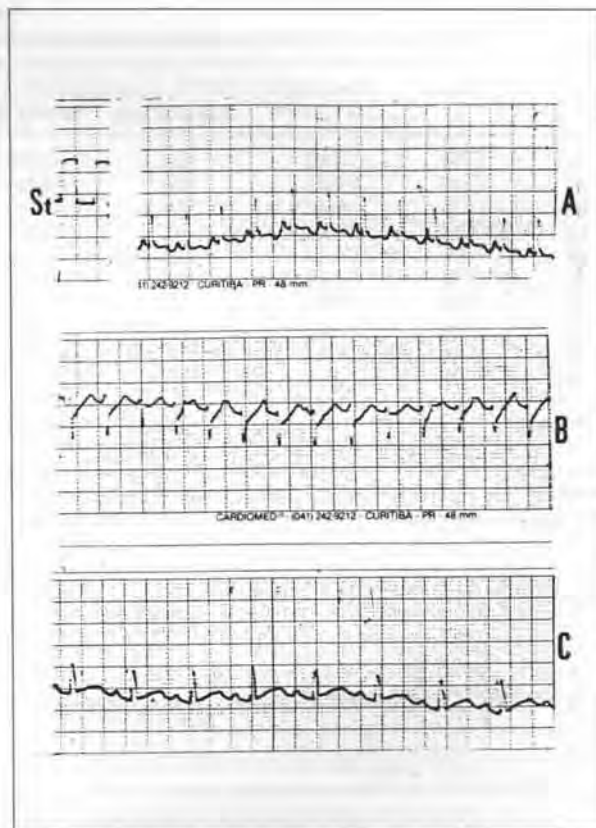


Figura 5 - Exemplo de registro eletrocardiográfico da ação anti-arrítmica da cibenzolína em arritmias induzidas por lanatosídeo C. Cão nº 3 Grupo V - Lanatosídeo C-cibenzolína. A - Traçado prévio: ritmo sinusal. B - Traçado obtido após estabilização da taquicardia paroxística ventricular monomórfica sustentada. C - Registro obtido 120 minutos após administração da cibenzolína (dose total: 80 mg correspondente a 4 mg/kg). Retorno a ritmo sinusal.

TABELA IV
AÇÃO ARRITMÓGENA DO LANATOSÍDEO C

Cão nº	Sexo	Peso (Kg)	Lanatosídeo C		Arritmia	Resultado final
			dose total (µg)	dose/kg (µg)		
01	M	8,5	1,6	0,188	TPVMS	TPVMS
02	F	5,0	1,2	0,240	TPVMS	Assistolia aos 30min.
03	M	9,0	1,6	0,177	TPVPNS	FV aos 60 min.
04	F	5,0	1,2	0,240	TPVMS	TPVMS
05	M	5,0	1,2	0,240	TPVMS	FV aos 50 min.
06	M	7,0	1,6	0,228	TPVMS	TPVPS
07	F	7,0	1,2	0,171	TPVPNS	TPVMS
08	F	5,5	1,2	0,218	TPVMS	TPVPS
09	F	7,5	1,2	0,160	TPVMS	RS
10	M	13,0	2,0	0,153	TPVMS	TPVMS
Médias		7,25	1,4	0,201		

M: macho; F: fêmea; Kg: quilo; mg: miligrama; TPVMS: taquicardia paroxística ventricular monomórfica sustentada; TPVPS: taquicardia paroxística ventricular polimórfica sustentada; TPVPNS: taquicardia paroxística ventricular polimórfica não sustentada; FV: fibrilação ventricular; RS: ritmo sinusal; N°: número

TABELA V
AÇÃO ANTI-ARRÍTMICA DA CIBENZOLINA EM ARRITMIAS VENTRICULARES INDUZIDAS POR LANATOSÍDEO C

Cão nº	Sexo	Peso (kg)	Lanatosídeo C		Arritmia	Cibenzolína		Resultado final
			dose total (µg)	dose/Kg (µg)		dose total (µg)	dose/kg (µg)	
01	M	16,0	2,4	0,150	TPVMS	192	12	RS
02	M	10,0	2,0	0,200	TPVMS	120	12	RS + EVM
03	M	20,0	2,4	0,120	TPVMS	80	4	RS
04	M	7,0	1,6	0,228	TPVMS	56	8	Assistolia
05	M	11,0	2,0	0,181	TPVMS	44	4	RS
06	M	11,0	1,6	0,145	TPVMS	44	4	FV
07	M	14,0	2,4	0,171	TPVMS	168	12	RIV
08	M	14,0	1,6	0,114	TPVMS	168	12	FV
09	M	8,0	1,6	0,200	TPVMS	96	12	RS + BDASE
10	M	11,0	2,0	0,181	TPVMNS	44	4	RS
Médias		12,2	1,96	0,169		101,2	8,4	

M: macho; F: fêmea; Nº: número; Kg: quilo; µg: miligrama; TPVMS: taquicardia paroxística ventricular monomórfica sustentada; TPVMNS: taquicardia paroxística ventricular monomórfica não sustentada; RS: ritmo sinusal; EVM: extra-sístolia ventricular monomórfica; FV: fibrilação ventricular; RIV: ritmo idioventricular; BDASE: bloqueio divisional ântero-superior do ramo esquerdo.

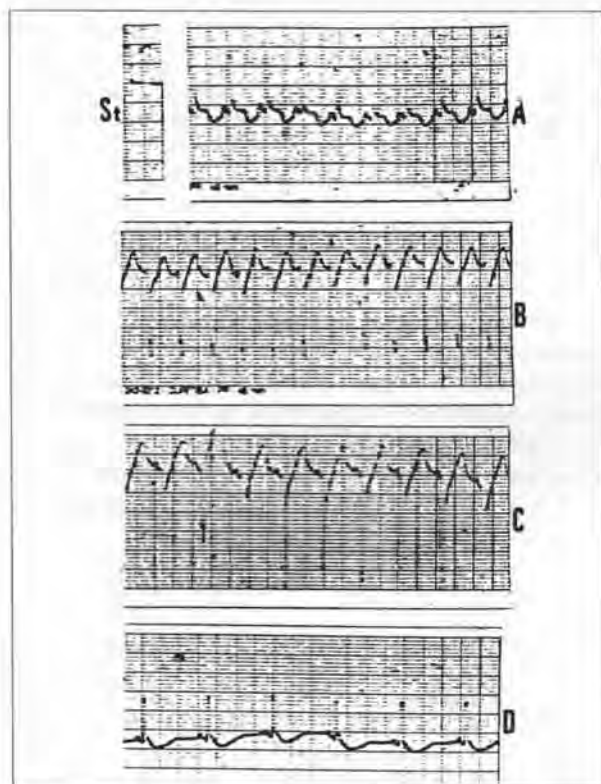


Figura 6 - Exemplo de registro eletrocardiográfico da ação anti-arrítmica da difenilhidantoina sódica em arritmias induzidas por lanatosídeo C. Cão nº 8 - Grupo VI - Lanatosídeo C-difenilhidantoina sódica. A - Traçado prévio em ritmo sinusal. B - Taquicardia paroxística ventricular monomórfica sustentada determinada pela administração de 1,6 mg de lanatosídeo C, correspondentes a 0,200 mg/kg. C - Traçado obtido 20 minutos após a administração da primeira dose de difenilhidantoina sódica (100 mg). D - Traçado obtido 120 minutos após administração da segunda dose de difenilhidantoina sódica (dose total: 150 mg, correspondente a 18,75 mg/Kg). Retorno a ritmo sinusal. Note a persistência do sinal eletrocardiográfico de ação digitalítica (Infradesnivelamento do segmento ST de concavidade superior).

DISCUSSÃO

Dada a existência de poucos trabalhos na literatura relatando o estudo sistemático experimental da atividade anti-arrítmica da cibenzolína, o protocolo proposto teve como objetivo analisar as ações anti-arrítmicas da cibenzolína em cães com arritmias ventriculares induzidas por dois compostos digitálicos. Tratando-se de uma nova droga anti-arrítmica, foi utilizada como droga de comparação a difenilhidantoina sódica, considerada como o protótipo para a reversão de arritmias digitálico-induzidas (DAMATO)¹.

Os mecanismos que determinam a produção de arritmias por intoxicação digitalica foram estudados por FERRIER et al.², HASHIMOTO & MOE³, ROSEN et al.⁴, CRANFIELD & ARONSON⁵ e ROSEN et al.⁶. Esses estudos demonstraram que, na raiz das arritmias digitálico-induzidas, estão as assim chamadas despolarizações diastólicas transitórias, dependentes de pós-potenciais.

A cibenzolína apresenta ações anti-arrítmicas que podem ser enquadradas nas classes I, II e IV da classificação farmacológica das drogas anti-arrítmicas, como demonstraram os trabalhos de MILLAR & VAUGHAN-WILLIAMS⁷ e de THIZY et al.⁸.

BRANCO GERMINIANI et al.^{9,10} estudaram a ação tóxica da cibenzolína e do verapamil em ovelhas e em cães, verificando a produção de arritmias ventriculares severas por doses tóxicas de cibenzolína em ambos. Constataram ainda que o verapamil em doses tóxicas determinava bradi-arritmias severas nos dois grupos de animais, sendo que nas ovelhas ocorria a dissociação eletro-mecânica com desacoplamento do processo excitação-contração. DESOUTTER et al.¹¹ estudaram a farmacocinética da droga em pacientes

TABELA VI

AÇÃO ANTI-ARRÍTMICA DA DIFENILHIDANTOINA SÓDICA EM ARRITMIAS VENTRICULARES INDUZIDAS POR LANOTOSÍDEO C

Cão nº	Sexo	Peso (Kg)	Lanatosídeo C		Arritmia	Difenilhidantoina		Resultado final
			dose total (µg)	dose/kg (µg)		dose total (µg)	dose/Kg (µg)	
01	M	12,0	2,0	0,166	TPVMS	250	20,83	RS
02	M	12,0	2,0	0,166	TPVMNS	250	20,83	RS
03	M	9,5	2,4	0,252	TPVMS	200	21,05	RIVL
04	M	15,0	2,0	0,133	TPVMS	250	16,66	TPVMNS
05	M	14,0	1,6	0,114	EVMBig	50	3,57	RS
06	M	7,0	1,6	0,228	TPVMS	200	28,57	TPVMS
07	F	6,5	1,2	0,184	TPVMS	100	15,38	RS
08	M	8,0	1,6	0,200	TPVMS	150	18,75	RS
09	M	15,0	2,4	0,160	TPVMS	100	6,66	RS
10	F	7,0	2,0	0,285	TPVMS	250	35,71	RIVL seguido de assistolia
Médias:		10,6	1,88	0,188		180	18,80	

M: macho; F: fêmea; nº: número; Kg: quilo; mg: miligrama; TPVMS: taquicardia paroxística ventricular monomórfica sustentada; TPVMNS: taquicardia paroxística ventricular monomórfica não sustentada; RS: ritmo sinusal; EVMBig: extra-sístolia ventricular monomórfica bigeminada; RIVL: ritmo idioventricular lento.

acometidos de infarto agudo do miocárdio. THEBAUT et al.¹² estudaram a ação da cibenzolína em pacientes portadores da síndrome de Wolff-Parkinson-White. Em estudo anterior, verificamos que a intoxicação digitálica experimental é um método útil para a avaliação comparativa de novas drogas anti-arrítmicas. (GERMINI et al.)¹³.

Os resultados obtidos neste trabalho demonstram a eficácia da cibenzolína como droga útil no tratamento de arritmias ventriculares digitálico-induzidas, superando a difenilhidantoina sódica, considerada como o protótipo das drogas reversoras de arritmias digitálico-induzidas.

CONCLUSÕES

Através da análise dos resultados, podemos concluir que: 1 - a cibenzolína e a difenilhidantoina sódica foram eficazes na reversão das arritmias ventriculares experimentais induzidas em cães pela administração de ouabaina ou de lanatosídeo C; 2 - a cibenzolína, nas condições experimentais empregadas, determinou melhor reversão de arritmias ventriculares do que a difenilhidantoina sódica quando o cardiotônico empregado para intoxicação foi a ouabaina e, 3 - a cibenzolína e a difenilhidantoina determinaram o mesmo grau de reversão quando o cardiotônico empregado para intoxicar os animais de experimentação foi o lanatosídeo C.

GERMINIANI, H.; GERMINIANI, C. L. B.; SANTI, R. P.; VIEIRA, G. - Comparative study of cibenzoline and diphenylhydantoin antiarrhythmic actions in digitalis-induced ventricular arrhythmias. *Reblampa*, 8(2): 77-84, 1995.

ABSTRACT: Cibenzoline, a new antiarrhythmic drug, was studied in dogs after induction of experimentally digitalis-induced ventricular arrhythmias. Diphenylhydantoin was used for comparison. Sixty adult healthy mongrel dogs of both sexes were anesthetized with sodium thiopental and maintained under artificial ventilation. Electrical cardiac activity was continuously monitored by electrocardioscope and electrocardiogram was periodically registered. In thirty animals, ventricular arrhythmias were induced by ouabain: ten dogs were used as controls and ventricular arrhythmias' evolution was observed without treatment; cibenzoline was administered in ten dogs after stabilization of ventricular arrhythmias; and the last ten dogs were treated with diphenylhydantoin. In thirty animals, ventricular arrhythmias were induced by C-lanatoside: ten dogs were used as controls and ventricular arrhythmias' natural evolution was observed; ten dogs received cibenzoline after stabilization of ventricular arrhythmias; and the last ten dogs were treated with diphenylhydantoin. Animals used as control were observed during 120 minutes after stabilization of ventricular arrhythmias; observation was shortened when dogs died before this time elapsed. When cibenzoline or diphenylhydantoin were used, animals were observed during 120 minutes after the last antiarrhythmic agent's administration. The doses of cibenzoline ranged from 4,0 to 12,0 mg/Kg and diphenylhydantoin doses ranged between 3,57 to 35,71 mg/Kg. Both antiarrhythmic drugs were more efficient in reversion of arrhythmias induced by ouabain. Considering ouabain-induced ventricular arrhythmias, rate of reversion was higher when cibenzoline was tested than when diphenylhydantoin was administered.

DESCRIPTORS: ventricular arrhythmias, cibenzoline, diphenylhydantoin, ouabain, C-lanatoside.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao Professor Henrique S. Koehler, Professor Adjunto de Experimentação Agrícola do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná, pela análise estatística do presente trabalho. Outrossim, agradecem à Sra. Deleuse Cherobim, do Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio na composição do texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 DAMATO, A. - Diphenylhydantoin: pharmacology and clinical use. *Progr. Cardiovasc. Dis.*, **12**: 1-5, 1969.
- 2 FERRIER, G. R.; SAUNDERS, J. H.; MENDEZ, C. - A cellular mechanism for the generation of ventricular arrhythmias by acetylstrophantidin. *Circ. Res.*, **32**: 600-9, 1973.
- 3 HASHIMOTO, K.; AKIYAMA, K.; MITSUHASHI, H. - Antiarrhythmic plasma concentrations of cibenzoline on canine ventricular arrhythmias. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **9**: 148-53, 1987.
- 4 ROSEN, M. R.; GELBAND, H. B.; HOFFMAN, B. F. - Correlation effects of ouabain on the canine electrocardiogram and transmembrane potentials of isolated Purkinje fibers. *Circulation*, **47**: 65-72, 1973.
- 5 CRANFIELD, P. F. & ARONSON, R. S. - Initiation of sustained rhythmic activity by single propagated action potentials in canine Purkinje fibers exposed to sodium-free solution or to ouabain. *Circ. Res.*, **34**: 477-81, 1974.
- 6 ROSEN, M. R.; WIT, A. L.; HOFFMAN, B. F. - Electro-physiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. IV. Cardiac antiarrhythmic and toxic effects of digitalis. *Am. Heart J.*, **89**: 391-9, 1975.
- 7 MILLAR, J. S. & VAUGHAN-WILLIAMS, E. M. - Effect on rabbit nodal, atrial, ventricular and Purkinje cell potentials shortening during hypoxia. *Br. J. Pharmacol.*, **75**: 469-78, 1982.
- 8 THIZY, J. F.; JANDOT, V.; ANDRE-FOUET, S.; VIALLET, M.; PONT, M. - Étude électrophysiologique de l'UP339-01 chez l'homme. *Lyon Méd.*, **245**: 119-22, 1981.
- 9 BRANCO GERMINIANI, C. L.; BOST, J.; BOIVIN, R.; GERMINIANI, H. - Estudo comparativo das ações cardiovasculares da cibenzolína e do verapamil em coração de ovelhas. *Arq. Bras. Cardiol.*, **53**(Supl.1): 46, 1989.
- 10 BRANCO GERMINIANI, C. L.; BOST, J.; BOIVIN, R.; GERMINIANI, H. - Estudo comparativo das ações da cibenzolína e do verapamil em ovelhas e cães. *Arq. Bras. Cardiol.*, **55**(Supl.B): 43, 1990.
- 11 DESOUTTER, P.; DUFOUR, A.; AYMARD, M. F.; HAIAT, R. - Étude pharmacocinétique d'un nouvel antiarythmique, la cibenzoline à la phase aigue d'un infarctus myocardique. *Thérapie*, **38**: 237-45, 1983.
- 12 THEBAUT, J. F.; ACHARD, F.; DE LANGENHAGEN, B. - Étude électrophysiologique chez l'homme d'un nouvel antiarythmique, la cibenzoline dans la syndrome de Wolff-Parkinson-White. *L'Information Cardiologique*, **4**: 393-402, 1960.
- 13 GERMINIANI, H.; GERMINIANI, C. L. B.; IARK, F. B.; PILLAR, M. J. R. - Action of propafenone and sodium diphenylhydantoin on experimental digitalis induced arrhythmias - A comparative study. *Proc. VIII World Congress of Cardiol.*, Tokyo, p. 46, 1978.