

Eficácia do Sotalol nas Arritmias Ventriculares Idiopáticas com Origem em trato de Saída de Ventrículo Direito

Ivan G. Maia, Tamer N. Seixas, Angela Molina Costa, Ayrton K. Peres, Abel Magalhães Jr, Roberto Sá, Paulo A. G. Alves Rio de Janeiro

Objetivo - Avaliar os efeitos do sotalol sobre taquiarritmias ventriculares (TV) idiopáticas da via de saída do ventrículo direito.

Métodos - Foram estudados 18 pacientes (pts), 5 com TV monomórfica repetitiva (TVMR). Foram submetidos a ensaio duplo-cego cruzado randomizado com 320mg de sotalol VO/dia. Após uma gravação de Holter de 24h, foram selecionados para controle pts com uma média horária >50 extra-sístoles (EV), isoladas, pareadas ou TV não-sustentadas (TVNS), randomizados com placebo ou droga por 4 semanas, após o que era feita a troca da medicação, com uso por mais 28 dias. Gravações de Holter foram obtidas nos dias 28 e 56 do ensaio (eficácia com redução > 75% das EV isoladas e >90% das pareadas e TVNS). Paralelamente foi avaliada a ação da droga sobre o intervalo QT e ritmo circadiano das TV, através das relações entre o pNN50/EVhorários.

Resultados - Não houve diferenças significantes entre o controle e placebo. Globalmente, a droga foi efetiva em 61% dos pts, reduzindo simultaneamente as três formas de EV: (EV isoladas placebo=23.508+34.536, droga = 975+1357; pareadas placebo=443+587; pareadas droga =9+20). Na TVMR, (4 pts), houve significativa redução das ectopias, com eficácia sobre as EV isoladas e pareadas de 60% e de 80% sobre as TVNS (EVplacebo=52.639 +42.207, droga=1631 +2062; pareadas (placebo= 796+754, droga=20+30); TVNS (placebo=4287+6343, droga=9+11). O intervalo QT médio passou de 0,40+0,01s para 0,50+0,04s, sem correlação entre duração e eficácia. A droga modificou o ritmo circadiano das EV no grupo não-responsivo, especialmente pela manhã

Conclusão - O sotalol mostrou ser efetivo no controle das TV, em especial na TVMR. Sua ação sobre o ritmo circadiano sugere ter um efeito protetor miocárdico, independente de sua eficácia como droga antiarrítmica.

Palavras-chave: sotalol, arritmias ventriculares, taquicardia ventricular monomórfica repetitiva

Efficacy of Sotalol in Patients With Idiopathic Right Ventricular Arrhythmias

Purpose - To evaluate the effects of sotalol in patients (pts) with idiopathic ventricular arrhythmias (VT) from right ventricular outflow tract.

Methods - Eighteen pts with VT were enrolled (five with monomorphic repetitive ventricular tachycardia - MRVT. Pts were submitted to a double-blind crossover randomized study (placebo vs. 320mg/po/d/sotalol; four weeks each), after a wash-out control period Holter recording were recorded in control and placebo and drug periods. Eligible pts have >50/h isolated ventricular premature beats (VPB) in control, with or without paired VPB or nonsustained VT (NSVT - >3 beats, >100bpm). Drug efficacy criteria was. > 75% reduction in isolated VPB and >90% of paired VPB or NSVT. The effects of the drug on uncorrected QT interval was evaluated and also on circadian rhythm of VT through the hourly pNN50/VPB ratios. Values are given as mean + SD. Three recordings were compared by using paired Student's "t" test. Statistical significance was assumed for $p < 0.05$.

Results - Differences between control and placebo were NS. Drug was effective in 61% of pts, reducing the 3 types of ET (VPB: placebo= 23.508+34.537; drug: 975+1357; paired placebo= 443+587; drug= 9+20). The drug was evaluated in 4 pts with MRVT, reducing an ectopic events, with efficacy of 60% over VPB and paired and 80% over NSVT (VPB: placebo= 52.639 +42.207; drug: 1631+2062; paired: placebo= 796+754; drug: 20+30; NSVT: placebo= 4287+6343; drug: 9+11). Mean QT interval was 0.40+0.01s in control and 0.50 +0.04s in the drug period, with no correlation between duration and efficacy. Sotalol modified the circadian rhythm of VPB in the non-responders group, mainly during the morning

Conclusion - Sotalol was effective in control of VT, mainly the MRVT. Its effect on VPB circadian rhythm may independently contribute to the overall efficacy profile and myocardial protective effect of this drug.

Key-words: sotalol, ventricular arrhythmias, monomorphic repetitive ventricular tachycardia

Arq Bras cardiol, vol.63 (nº 1),59-63,1994

Hospital Pró-Cardíaco/Pró-Ritmo/Ecor, Rio de Janeiro - CardioClínica, Hospital Santa Lucia - Brasília

Correspondência: Ivan G. Maia - Rua Raul Kennedy, 81 - CEP 22631-200 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido para publicação em 11/4/94 Aceito em 30/5/94

O sotalol é uma droga antiarrítmica com propriedades farmacológicas peculiares. Apresenta ação, b-bloqueadora não-cárdio-seletiva e independente da mesma, prolonga a refratariedade tissular, ao aumentar a duração total do potencial de ação transmembrana ¹. Por

estas duas ações, enquadra-se nos grupos II e III da classificação dos anti-arrítmicos proposta por Vaughan-Williams ², Apresenta também, propriedades anti-fibrilatórias ventriculares, o que o elege para uso no controle de pacientes com arritmias graves e/ou recuperados de morte súbita ³⁻⁴.

Existem inúmeros trabalhos na literatura, avaliando a eficácia do sotalol no controle das taquiarritmias ventriculares, notadamente em presença de doença coronária ⁵⁻⁹. No entanto, são poucos os estudos sobre suas ações em grupos específicos de arritmias ventriculares, em especial nas consideradas de caráter idiopático, freqüentemente com origem no trato de saída de ventrículo direito (TSVD) ¹⁰. Assim, aproveitando os resultados de um estudo multicêntrico com a droga, foram selecionados dentro do mesmo, um grupo específico de pacientes com arritmias ventriculares idiopáticas, para avaliar o tipo de resposta obtido.

Métodos

Foi selecionado um grupo de 18 pacientes, 12 do sexo feminino com idade média de 39+9 anos. Todos haviam sido submetidos previamente a um ensaio terapêutico multicêntrico com sotalol, do tipo duplo-cego cruzado randomizado. Utilizaram-se, neste ensaio, os seguintes critérios para a elegibilidade dos pacientes: idade entre 20 e 75 anos, com ou sem sintomas, cardiopatia estrutural presente ou ausente (fração de ejeção >40%), freqüência cardíaca e pressão arterial adequadas. Deveriam apresentar, ao Holter de 24h, uma média superior a 50 extra-sístoles (EV) isoladas horárias, com ou sem respostas pareadas e taquicardias ventriculares não-sustentadas (TVNS) (>3 despolarizações sucessivas com freqüência >100bpm). Ausência de tratamento com amiodarona por período superior a 6 meses e função renal preservada. O objetivo primário do estudo, para considerar a droga como efetiva, era obter uma redução >75% das EV isoladas e >90% das respostas pareadas e TVNS, em relação ao placebo, usando-se 320mg/dia VO da droga. Após avaliação dos critérios clínicos de seleção, o paciente era submetido a uma gravação de Holter/24h, para quantificação dos eventos ectópicos ventriculares. Preenchendo os requisitos eletrocardiográficos de elegibilidade e após consentimento escrito para participar do ensaio, era randomizado, com placebo ou droga por período de 4 semanas, com novo registro de Holter/24h ao final do mesmo. De imediato, procedia-se a troca da medicação (placebo ou droga), com novo período de 28 dias de uso e a última gravação de Holter/24h ao final do mesmo. Os registros eletrocardiográficos contínuos foram obtidos em gravadores convencionais e analisados por dois observadores, em um único sistema, computadorizado, de fabricação DMI (Diagnostic Medical Instruments), quantificando-se e qualificando-se os eventos ectópicos ventriculares e confrontando os resultados entre controle/placebo placebo/droga. Os pacientes foram considerados como portadores de arritmias ventriculares idiopáticas

do TSVD, quando possuíam idade igual ou inferior a 50 anos, apresentavam ao ecocardiograma uma estrutura e função normal de ambas as cavidades ventriculares e, ao eletrocardiograma convencional, ectopias ventriculares com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo e eixo de AQRS desviado para direita, entre +60° e +120° no plano frontal ¹¹. Cinco dos 18 pacientes apresentavam taquicardia ventricular monomórfica repetitiva (TVMR), tipo Gallavardin ¹², com origem do foco ectópico também em TSVD; desses, em apenas 4, o diagnóstico pode ser confirmado durante os estudos com Holter (o caso 4 não mostrou surtos de TVNS na vigência do ensaio). Analisaram-se, seqüencialmente, as ações da droga sobre o intervalo QT não-corrigido, medido na média de 10 despolarizações sinusais sucessivas, no Holter e durante a vigília. Correlacionaram-se os efeitos da droga sobre esse intervalo e a sua eficácia. A tabela I mostra os dados individualizados dos pacientes.

Paralelamente à análise da eficácia do fármaco, avaliaram-se suas influências sobre o ritmo circadiano das ectopias ventriculares ¹³, correlacionando-se a distribuição horária desses eventos com um índice aferidor da atividade vagal, o pNN50 ¹⁴. Esse índice, obtido através da determinação da variabilidade da freqüência cardíaca, representa o percentual das diferenças >50ms nas variações de ciclos sinusais sucessivos. É aferido, usando-se um algoritmo específico, inserido no programa de análise de Holter da DMI, podendo obtê-lo por períodos horários durante toda a gravação. Assim, foi possível correlacionar a incidência horária dos eventos ectópicos ventriculares com o mesmo, confrontar os resultados do controle e droga, estabelecendo as ações do fármaco sobre a ritmicidade circadiana ou suas influências autonômicas.

Todos os resultados foram expressos pela média e

Tabela I - Características individuais dos pacientes estudados.

Caso	Sexo Idade	EV	EV	Pareadas	Pareadas	TVNS	TVNS	Resposta
		Placebo	Droga	Placebo	Droga	Placebo	Droga	
1*	F 20	35196	2148	1956	55	2387	23	R
2	F 39	10704	14986	379	269	11	25	NR
3	F 39	3793	26736	0	500	0	7	NR
4*	F 29	11185	2	1	1	1	0	R
5*	F 50	25920	10941	455	416	1048	14	NR
6	F 25	19633	11075	11	0	0	0	NR
7	M 48	41870	27572	26	735	2	59	NR
8	F 46	5044	8	0	0	0	0	R
9*	M 50	118476	39	402	0	13692	0	R
10	M 31	8357	7468	0	1	0	0	NR
11	M 47	1442	16	6	0	1	0	R
12	F 50	17283	10521	47	4	1	0	NR
13	F 32	3648	164	3	1	0	0	R
14*	M 33	45699	4335	332	6	24	1	R
15	F 40	13775	741	652	0	1	0	R
16	F 45	15866	2027	30	1	0	0	R
17	F 45	5117	706	1	0	1	0	R
18	M 47	3145	532	22	0	0	0	R

* TVMR- taquicardia ventricular monomórfica repetitiva; TVNS- taquicardia ventricular não-sustentada; M-masculino; F- feminino; R- responsivo; NR- não-responsivo.

um desvio-padrão. As correlações estatísticas foram estabelecidas, usando-se o teste “t” de Student, pareado e não-pareado, bem como o coeficiente de correlação linear. Considerou-se como significativo um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre o controle e placebo, no que se refere ao total das EV isoladas nas 24h (16.637+13.387 vs. 21.452+27.686, respectivamente, $p=0,25$, com grande dispersão no placebo em função de dois casos de TVMR). Também não ocorreram diferenças significantes em relação às respostas pareadas ($p=0,87$) e ao número de TVNS ($p=0,25$). Isoladamente, nenhum paciente atingiu os critérios de eficácia nas relações controle/placebo. Em 11 pacientes houve uma redução com o uso da droga em relação ao placebo, >75% das ectopias isoladas e >90% das respostas pareadas e TVNS, atingindo-se um percentual de eficácia de 61% no total do grupo (EV placebo= 23.508+34.537; droga= 974+1357; pareadas placebo =443+587; droga= 9+20). As respostas foram paralelas em relação às três formas de apresentações das ectopias ventriculares, quando o número de pareadas e TVNS eram significativos no placebo (>10 eventos nas 24h), exceto em 1 paciente com TVMR (cave 5) que atingiu níveis de eficácia somente em relação as TVNS. No que se refere a este grupo de arritmias, a resposta à droga foi altamente significativa. Três dos 5 pacientes atingiram os critérios de eficácia nas três formas de apresentações das ectopias, com um percentual de efetividade de 60%; em 4 dos 5 pacientes, houve significativa redução nos episódios de TVNS (eficácia de 80%). Neste grupo, o total de ectopias isoladas no placebo foi de 52.639+42.207, passando, no pós-droga, para 1.631+2.062; pareadas no placebo de 796+745 e após a droga de 20+30 e TVMR no placebo de

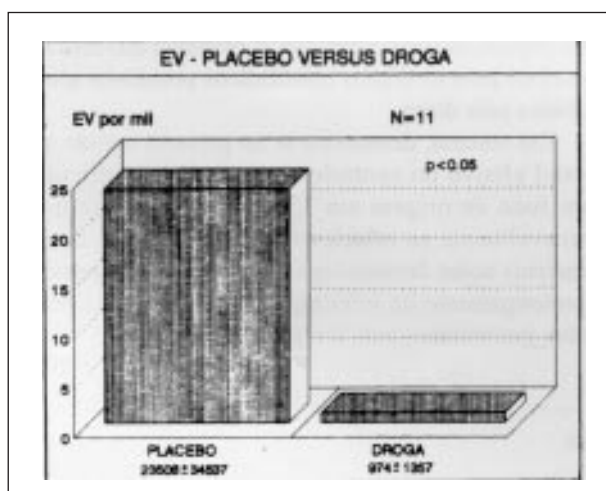


Fig.1 - Representação gráfica dos efeitos do sotalol sobre as extra-sístoles ventriculares, no total da população responsiva e em relação ao placebo.

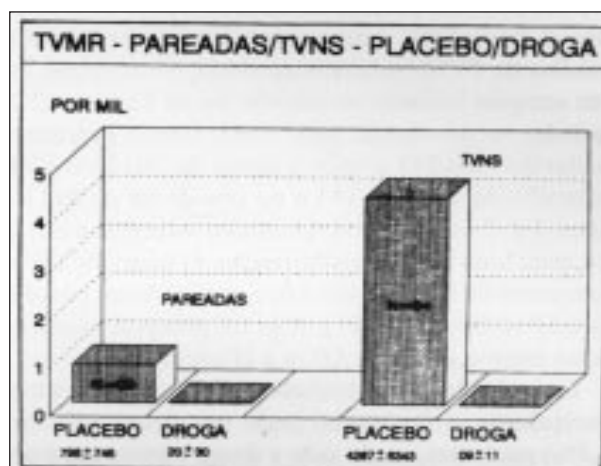


Fig 2- Efeitos do sotalol sobre as respostas pareadas e taquicardias ventriculares não sustentadas, na população com taquicardia ventricular monomórfica repetitiva. Confronto entre placebo e droga.

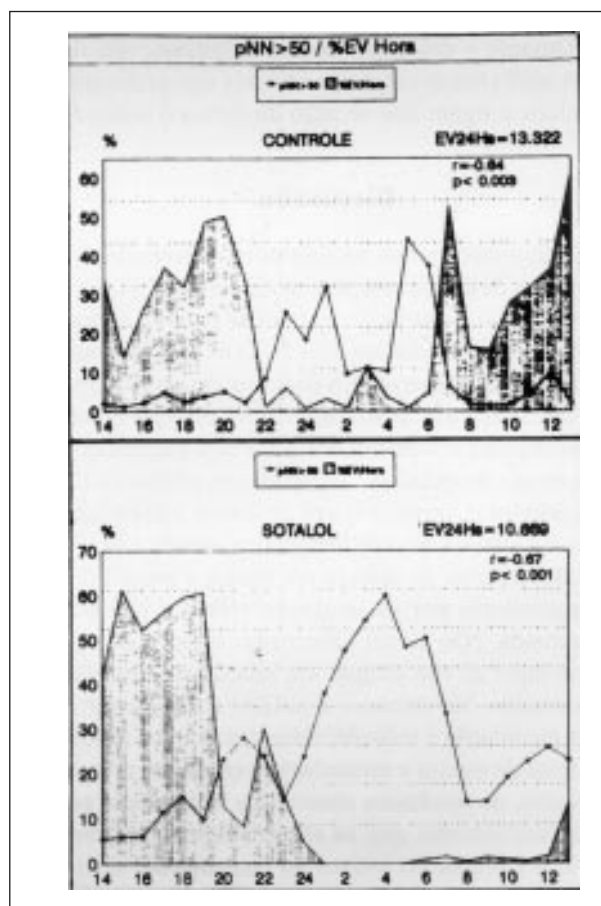


Fig 3. (Caso 5) - Efeitos do sotalol sobre a ritimicidade circadianas das ectópias ventriculares. Relação entre pNN50 e a distribuição horária das extra-sístoles. Superior: no controle, nota-se que o incremento progressivo do pNN50, a partir das 21h (paciente deitado para dormir) vem acompanhado de redução progressiva dos eventos ectópicos, com leve incremento às 3h da madrugada. Com o despertar, próximo das 6h, ocorre queda súbita nos valores desse índice (aumento progressivo das atividades simpáticas) com simultâneo incremento na ocorrência das ectopias (momento após “SII-ESTA”). Inferior com o uso do sotalol, no padrão vespertino e noturno são valores semelhantes ao controle (relação imensa entre pNN50 e EV) no entanto, com o despertar (6h), a queda súbita do índice vagal não vem acompanhada de incremento dos eventos ectópicos ventriculares. Este é um efeito protetor da droga, independente de sua eficácia sobre as arritmias.

4.287+6.343 e no pós-droga de 9+11. As figuras 1 e 2 mostram os resultados expressos em gráficos, pare uma melhor visualização. O intervalo QT médio no controle foi de 0,40+0,01s, passando no pós-droga para 0,50+0,04s ($p < 0,001$). Não foi possível estabelecer relação entre o intervalo QT e a eficácia do fármaco.

Em relação a ritmicidade circadiana das ectopias ventriculares, o fenômeno pode ser observado em 10 (55,5%) pacientes, tendo sido a droga efetiva em 6 e não efetiva em 4 ($p = NS$). No grupo não-efetivo, pode-se avaliar a influência da droga sobre a ritmicidade, tendo ocorrido em todos, modificação da mesma, especialmente no que se refere ao comportamento matinal. A figura 3 mostra um exemplo desse tipo de resposta.

Durante o desenvolvimento do ensaio, não foram observados efeitos colaterais maiores que pudessem ser atribuídos a algum tipo de ação do fármaco utilizado.

Discussão

Não encontramos na literatura, referências sobre algum tipo de ensaio terapêutico clínico duplo-cego com o sotalol em população específica, com arritmias ventriculares oriundas do TSVD. Dois estudos sucessivos^{15,16} analisaram os efeitos da droga em população não-isquêmica, com arritmias ventriculares esforço-induzidas, demonstrando a eficácia em 60% dos pacientes. Um outro ensaio terapêutico¹⁷ comparou os efeitos da flecaínida, sotalol e verapamil em arritmias idiopáticas do ventrículo direito, usando terapêutica seriada e avaliação pelo Holter, teste de esforço em esteira e inducibilidade da taquicardia por estimulação elétrica ventricular programada. Não foram observadas diferenças significativas entre as três drogas, em relação ao controle das EV isoladas. No entanto, o sotalol mostrou ser mais eficaz em relação à inducibilidade dos eventos arrítmicos pelo teste de esteira e estimulação ventricular programada. Assim, os resultados observados no presente estudo foram concordantes com os afins de literatura. Demonstraram a eficácia do sotalol no controle das arritmias ventriculares de caráter não-isquêmico, indicando ser a droga uma opção racional para o manejo das arritmias ventriculares nesta população específica.

Em relação a TVMR, os resultados com o uso da droga foram expressivos, com 80% de eficácia no controle das TVNS e de 60% nas EV e respostas pareadas (fig. 3). Já havia sido observado um resultado semelhante com o uso desse fármaco, em população idêntica, durante seguimento clínico ambulatorial¹⁸. O presente estudo confirmou essas observações, de que o sotalol representa droga de primeira escolha para o manejo dessa peculiar forma de arritmia ventricular. A TVMR tem sido considerada uma arritmia induzida por atividade de disparo por fenômenos de pós-potenciais^{19,20}. A eficácia do sotalol sobre tais mecanismos poderá estar relacionada com a sua ação b-bloqueadora, pois as drogas que apresentam esse tipo específico de ação, também se mostraram efetivas no controle desse tipo de arritmia²¹. Tem sido demonstrado

que os B-bloqueadores poderão diminuir a amplitude dos pós-potenciais, abortando os fenômenos decorrentes de uma atividade de disparo²¹.

Em relação ao intervalo QT, demonstrou-se mais uma vez a falta de correlação entre esse intervalo e as drogas que o modificam, sugerindo não haver um valor ideal para definir-se a efetividade medicamentosa¹.

Eventos cardíacos maiores, incluindo a morte súbita, ocorrem, obedecendo uma distribuição circadiana²². Momentos após SIESTA²³ (Snooze-Induced Excitation of Sympathetic Triggered Activity) são especialmente adequados para a ocorrência de tais eventos, em função, muito provavelmente, de um súbito aumento da atividade simpática cardíaca. A ritmicidade circadiana das arritmias ventriculares pode expor o paciente a um maior risco, devido aos motivos acima expostos. A quebra dessa periodicidade poderá proteger teoricamente o paciente, dos eventos arrítmicos maiores e da morte súbita, de ocorrência preferencialmente matinal. Assim, fármacos que atuam modificando a ritmicidade circadiana dos eventos ectópicos ventriculares, serão benéficos, com uma ação independente de suas eficácias sobre a abolição das EV. No presente estudo, observou-se ser o sotalol capaz de modificar as relações entre pNN50 e a distribuição horária das ectopias ventriculares (ritmo circadiano), em uma população não-responsiva. É provável que essa ação contribua para os efeitos miocárdicos protetivos globais exibidos pela droga.

Em resumo, demonstra-se no presente estudo ser o sotalol efetivo no controle das arritmias ventriculares com foco de origem em TSVD. Sua eficácia muito provavelmente se relaciona com a interação de suas principais ações farmacológicas, o efeito b-bloqueador e o prolongamento da refratariedade tissular, dois importantes mecanismos anti-arritmotênicos.

Referências

1. Singh BN - Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of sotalol and comparison with other agents. *Am J Cardiol* 1993; 4: 8-18A.
2. Vaughan Williams EM - Classification of antiarrhythmic drugs. In: Sandoe E, Flensted-Jensen E, Olesen KJ 1. ed - Symposium on Cardiac Arrhythmias. Sweden, Astra 1970; 449-72.
3. Roden DM - Usefulness of sotalol for life-threatening arrhythmias. *Am J Cardiol* 1993; 4: 51-55A.
4. Amiodarona vs Sotalol Study Group: Multicentre randomized trial of sotalol vs amiodarona for chronic malignant ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 1989; 10: 685-94.
5. Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS et al - Controlled trial of sotalol for one year healed myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1:1142-7.
6. Kuchar DL, Garan H, Venditti FJ et al - Usefulness of sotalol in suppressing ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 33-6.
7. Kus T, Campa MA, Nadeau R et al - Efficacy and electrophysiologic effects of oral sotalol in patients with sustained ventricular tachycardia caused by coronary artery disease. *Am Heart J* 1992; 123: 82-7.
8. The ESVM Investigators; The ESVM Trial; Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring for Selection of Antiarrhythmic Therapy of Ventricular Tachyarrhythmias. *Circulation* 1989; 79: 1354-60.

9. Lidell C, Rehnqvist N, Sjogren A et al - Comparative efficacy of oral sotalol and procainamide in patients with chronic ventricular arrhythmias. A Multicenter Study. *Am J Heart J* 1985; 109: 970-5.
10. Iltis PM, Smallpiece C, Deverall PB et al - Ventricular arrhythmias. A guide to their localization. *Br Heart J* 1985; 53: 417-28.
11. Rosenbaum MB - Classification of ventricular extrasystoles according to form. *J Electrocardiol* 1969; 2: 289-98.
12. Gallavardin L - Extra-systolie ventriculaire à paroxysmes tachycardiques prolongés. *Arch Mal Coeur* 1922;15: 298-306.
13. Deedwania PC - Suppressant effects of conversional beta-blockers and sotalol on complex repetitive ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1990; 65: 43-50A.
14. Kleiger RE, Bosner MS, Rottmans JN, Stein PK - Time-domain measurements of heart rate variability. *J Amb Monitong* 1993; 6:1-18.
15. Stroobandt R, Kesteloot H - Efficacy of intravenous sotalol on ventricular arrhythmias occurring during maximal exercise stress testing. *Arch Int Pharmacodyn* 1983; 264:290-7.
16. Petzl DH, Probst P, Glogar D et al - The effect of sotalol on exercise-induced ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1988; 9: 265-70.
17. Gill JS, Mehta D, Ward DE, Camm AJ - Efficacy of flecainide, sotalol and verapamil in the treatment of right ventricular tachycardia in patients without overt cardiac abnormality. *Br Heart J* 1992; 68: 392-7.
18. Maia IG, Cruz F^o F, Costa AM et al - Taquicardia ventricular monomórfica repetitiva. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62: 11-5.
19. Coumel P, Leclercq JF, Slama R - Repetitive monomorphic ventricular tachycardia. In: Zipes DP, Jalife F ed - *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Orlando, Grune & Stratton 1985; 457.
20. Coumel P - Repetitive monomorphic ventricular tachycardia. In: El-Sherif N, Samet P. ed: *Cardiac Arrhythmias*. Philadelphia Saunders 1991; 233.
21. Ilewett K, Rosen MR - Beta-adrenergic modulation of the digitalis-induced delayed after depolarization and triggered activity. *Am J Cardiol* 1982; 49: 913.
22. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN et al - Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75: 131-8.
23. Mulcahy D, Wright C, Sparrow J et al - Heart rate and blood pressure consequences of an afternoon SIESTA (Snooze-induced Excitation of Sympathetic Triggered Activity). *Am J Cardiol* 1993; 71: 611-4.