

Eficácia das Drogas Antiarrítmicas. Proposta Para uma Nova Forma de Avaliação Baseada nos Efeitos Farmacológicos Horários

Ivan G. Maia, Tamer N. Seixas, Angela Molina Costa, Ayrton K. Perez, Paulo A. G. Alves

Rio de Janeiro, RJ

Objetivo – Propor uma nova forma de avaliação dos efeitos farmacológicos dos antiarrítmicos, baseada na determinação horária da eficácia antiarrítmica.

Métodos – Foram estudados 16 pacientes submetidos a ensaio clínico duplo-cego cruzado randomizado, divididos em grupo 1 (efetivo) e 2 (não efetivo) em termos de eficácia antiarrítmica. Procedeu-se às determinações: 1) diferenças de idade, sexo, doença de base e densidade de extra-sístoles entre os grupos efetivo e não efetivo; 2) efeitos da droga sobre o pNN50 das 24h; 3) efeitos da droga sobre os ciclos cardíacos médios horários, comparáveis entre placebo e droga; 4) percentual de distribuição horária no total do grupo, das extra-sístoles ventriculares (EV) e sua correlação com o pNN50 e ciclos cardíacos médios horários; 5) efeitos da droga sobre os ciclos cardíacos médios horários nos grupos 1 e 2; 6) correlações entre o pNN50 horário e densidade de EV no pós droga nos grupos 1 e 2; 7) eficácia horária do fármaco nos grupos 1 e 2 e correlações com o pNN50.

Resultados – A droga foi efetiva em 8 (50%) pacientes. Na média, a droga aumentou de forma significativa o pNN50 das 24h (controle $5,01 \pm 2,02\%$; pós-droga $11,70 \pm 5,59\%$ – $p < 0,001$), prolongando também em todos os pacientes e durante o dia e a noite, os ciclos cardíacos horários (controle: $758,25 \pm 75,68\text{ms}$; pós-droga $967,71 \pm 80,17\text{ms}$ – $p < 0,000$). A efetividade horária da droga esteve presente no grupo 1, em 23 das 24h dos registros, enquanto no grupo 2 a droga mostrou-se inefetiva por todo o período das 24h.

Conclusão – O sotalol aumentou de forma significativa a atividade parassimpática cardíaca. A resposta terapêutica antiarrítmica do fármaco relacionou-se com os níveis autonômicos observados no controle e os induzidos no pós-droga.

Palavras-chave: sotalol, arritmias ventriculares, sistema nervoso autônomo cardíaco

Antiarrhythmic Drug Action. A New Approach Based on Pharmacological Hourly Effects

Purpose – To use a new approach in order to assess the antiarrhythmic drugs, based in the hourly autonomic effects and antiarrhythmic efficacy of sotalol.

Methods – Sixteen patients were evaluated in a randomized double-blind placebo-controlled study. Patients were classified in group 1 (anti-arrhythmic efficacy) and group 2 (no antiarrhythmic efficacy). The following parameters were analyzed: 1) clinical variables as age, gender, cardiac disease and ventricular ectopies density; 2) drug effects on pNN50 in 24-hour and on mean hourly cardiac cycle length; 3) percentage of hourly ventricular ectopies distribution and its correlation with pNN50 and with mean hourly cardiac cycle length in all patients; 4) drug effects on mean hourly cardiac cycle length in groups 1 and 2; 5) correlation between hourly pNN50 and ventricular ectopies density after sotalol administration in groups 1 and 2; 6) hourly drug efficacy in groups 1 and 2 and correlation with pNN50.

Results – Efficacy of the drug was present in 8 (50%) patients. Sotalol significantly increased 24-hour pNN50 (placebo $5.01 \pm 2.02\%$; after drug, $11.70 \pm 5.59\%$ – $p < 0.001$), also increasing mean hourly cardiac cycle length during the day and night, in all patients (placebo $758.25 \pm 75.68\text{ms}$; after drug $967.71 \pm 80.17\text{ms}$ – $p < 0.000$). It was noted that patients under placebo had different autonomic tonus; group 1 showed higher sympathetic activity as compared to group 2. Hourly drug efficacy was seen in 23 of 24-hour recordings in group 1 while it was not seen at any time in group 2.

Conclusion – Sotalol significantly increased parasympathetic cardiac activity. The anti-arrhythmic response was related to the autonomic tonus seen before and after drug administration.

Key-words: sotalol, ventricular arrhythmias, cardiac autonomic system

Arq Bras Cardiol, volume 64 (nº 6), 525-531, 1995

funcionar como elemento precipitador, reduzindo inclusive o limiar fibrilatório ventricular⁹, podendo, no entanto, e em condições especiais, ser exercido pelo sistema parasimpático¹⁰.

Amplas têm sido as técnicas empregadas para avaliação da função autonômica cardíaca, determinações da frequência sinusal e suas flutuações frente a testes específicos, influências do exercício físico ou de fármacos, testes de estresse¹¹, etc. Recentemente, com a introdução de algoritmos que permitem a determinação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), pôde-se estabelecer uma série de índices relacionados com a função autonômica cardíaca, permitindo a partir de suas determinações e flutuações inferir sobre a dinâmica autonômica do coração¹². Uma das grandes vantagens desta técnica é permitir, de maneira simples e satisfatória, o estudo das influências médicas externas, especialmente através do uso de fármacos, sobre esta atividade cardíaca específica.

O sotalol, droga recentemente introduzida no mercado brasileiro em sua forma racêmica, apresenta ação antiarrítmica, tipo classe 3 da classificação de Vaughan-Williams¹³, através de seu componente dextrógiro, e significativo efeito vagal por conta do seu componente levógiro^{14,15}, através de uma ação β -bloqueante não cardio-seletiva¹⁶.

Para definição da eficácia das drogas antiarrítmicas pelo Holter, utiliza-se como critério determinado percentual de redução dos eventos ectópicos ventriculares (na maioria das vezes >75%)^{17,18}, em relação a um controle ou placebo. Frente às atuais disponibilidades tecnológicas, sugerimos um novo tipo de determinação dos efeitos farmacológicos dos antiarrítmicos, baseado em seus efeitos horários. Embora o ensaio tenha sido perpetrado com uma única droga, poderá ser estendido a todas, a partir de estudos semelhantes. Este foi o escopo da presente investigação.

Métodos

De 26 pacientes, selecionaram-se, retrospectivamente, 16 para o estudo, sendo 11 do sexo feminino, com idade média de 45 ± 12 anos. Os critérios de seleção incluíam presença de gravações de Holter de 24h, com ruído final <1%, registros de 24h que permitissem, sem interrupções temporais, determinação da distribuição horária dos eventos ectópicos ventriculares, bem como dos índices de VFC nos mesmos períodos, cuja densidade de ectopias ventriculares não influenciasse os mesmos, impedindo adequada determinação. Oito apresentavam arritmias ventriculares de caráter idiopático, dois eram portadores de prolapso valvar mitral, dois com cardiopatia isquêmica sem infarto do miocárdio prévio, dois com cardiopatia hipertensiva e dois com miocardiopatia e função ventricular preservada. A tabela I mostra os dados individualizados dos pacientes.

Todos foram submetidos previamente a ensaio clínico duplo-cego cruzado randomizado, com finalidade de definir a eficácia do sotalol na dose de 320mg/oral/dia sobre as arritmias ventriculares. Utilizaram-se neste ensaio os seguintes critérios de elegibilidade: idade entre 20 e 70 anos, sintomáticos ou assintomáticos, com ou sem cardiopatia estrutural (fração de ejeção >40% ao ecocardiograma), frequência cardíaca e pressão arterial adequadas e ausência de tratamento com amiodarona por período superior a 6 meses. Função renal preservada. Deveriam apresentar ao Holter de 24h, média horária superior a 50 EV isoladas, com ou sem respostas pareadas e taquicardias ventriculares não-sustentadas (TVNS) (>3 despolarizações sucessivas; frequência >100bpm). Para considerar a droga efetiva era necessário obter redução >75% das EV isoladas e >90% das respostas pareadas e TVNS, em relação ao placebo, nas 24h. Após os critérios de seleção, os pacientes eram submetidos a gravação de Holter de 24h, para quantificação dos eventos ectópicos ventriculares. Após preenchimento dos requisitos eletrocardiográficos de elegibilidade e consentimento escrito para participar do ensaio, eram randomizados com placebo ou droga por período de 4 semanas e, no final, novo registro de Holter de 24h era realizado. Imediato, procedia-se a troca da medicação (placebo ou droga), com novo período de 28 dias de uso e última gravação de Holter ao final do mesmo. Para análise dos resultados, os pacientes foram divididos em grupo 1, responsivos à droga e grupo 2, não-responsivos.

Os registros eletrocardiográficos contínuos foram obtidos em gravadores convencionais e analisados por dois observadores, em sistema computadorizado de fabricação DMI (*Diagnostic Medical Instruments*), quantificando-se e qualificando-se os eventos ectópicos ventriculares e confrontando-se os resultados entre controle e placebo e placebo e droga. Determinou-se em todos os pacientes e nas condições de placebo e droga, a média horária dos eventos ectópicos ventriculares, bem como seu percentual representativo em relação ao total dos eventos ectópicos das 24h. Para efeito de estudo e comparações, ajustaram-se em todos os pacientes e nas duas gravações, os inícios dos horários dos registros para 8h da manhã. Para análise da função autonômica cardíaca, determinou-se um índice de VFC que define de forma muito precisa a atividade vagal, o $pNN > 50$. Este índice representa o percentual de flutuações de ciclos cardíacos sucessivos >50ms, sendo essas variações representativas das interações entre a atividade parassimpática/simpática. O algoritmo utilizado para a determinação do $pNN50$ encontra-se inserido no programa de análise de Holter da DMI; despreza variações súbitas dos ciclos cardíacos >25% em relação a um ciclo controle precedente, somente considerando para efeito de análise, a presença de pelo menos 100 ciclos sucessivos, admitidos como normais. Permite a determinação do valor médio horário do índice, bem como o global das 24h de gravação. Simultâneo às

Tabela I - Dados individualizados dos pacientes					
Caso	Idade Sexo	Diagnóstico	EV Placebo	EV Droga	Resposta Terapêutica
1	F 65	Idiopático	5109	706	E
2	F 29	PVM	11089	2	E
3	F 51	Idiopático	17283	10521	NE
4	M 47	C.Hipert	4489	3689	NE
5	F 50	Idiopático	1251	9809	NE
6	F 25	Idiopático	19453	11126	NE
7	M 31	Idiopático	8451	7447	NE
8	F 39	Idiopático	18038	13663	NE
9	M 48	Miocardiop	38978	26638	NE
10	F 42	PVM	39068	16942	NE
11	F 46	Idiopático	10199	0	E
12	M 58	C.Isquêmica	3267	59	E
13	F 69	C.Isquêmica	10229	0	E
14	F 36	Miocardiop	2665	665	E
15	M 33	Idiopático	44945	4319	E
16	F 45	C.Hipert	5806	1024	E

PVM=prolapso valvar mitral; C.Hiperten=cardiopatia hipertensiva; Miocardiop=miocardiopatia; C.isquêmica=cardiopatia isquêmica; E=efetivo; NE=não efetivo; F=feminino; M=masculino; EV=extra-sístole ventricular.

determinações horárias do número de EV e do pNN50, obtivemos a duração dos ciclos cardíacos médios correspondentes.

Para análise dos efeitos autonômicos cardíacos do fármaco, bem como para definição de possíveis variáveis com interferência sobre a eficácia do mesmo, procedemos, nos 2 grupos as seguintes determinações: 1) diferenças entre idade, sexo, tipo de doença de base e densidade horária de EV; 2) efeitos da droga sobre o pNN50 global das 24h de registros, comparando-se os resultados entre placebo e droga; 3) efeitos da droga sobre os ciclos cardíacos médios horários, comparando-se placebo e droga; 4) percentual de distribuição horária das EV (% EV horário em relação ao total das 24h) no placebo e sua correlação com o pNN50 e ciclos cardíacos médios horários; 5) efeitos da droga sobre o ciclo cardíaco médio horário; 6) correlações entre distribuição horária do pNN50 e do número de EV no pós-droga; 7) eficácia horária do fármaco, estabelecida, comparando-se a densidade de EV a cada hora, entre placebo e droga e suas correlações com o pNN50.

Todos os resultados foram expressos pela média e desvio-padrão. As correlações estatísticas foram estabelecidas, usando-se o teste "t" de Student pareado e coeficientes de correlação linear. Considerou-se como significativo valor de $p < 0,05$.

Resultados

A droga foi efetiva em 8 pacientes (50% de eficácia - tab. I). Não foram observadas diferenças significantes em referência ao sexo, idade e densidade de extra-sístoles horárias e global entre os grupos 1 (efetivo) e 2 (não-efetivo). Em função do número de casos estudados, não foi possível estabelecer diferenças entre os dois grupos,

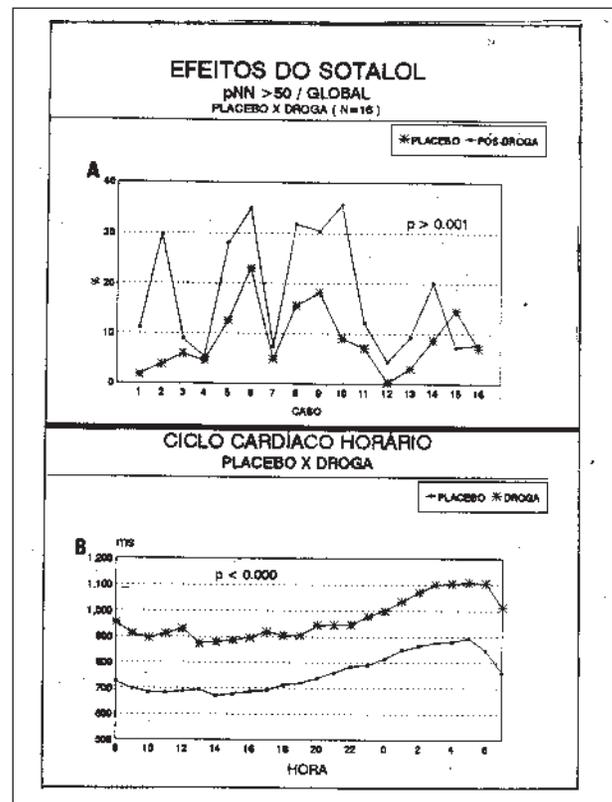


Fig. 1 - A) Efeitos da droga sobre o pNN50 das 24h nos 16 pacientes estudados e B) sobre a média horária dos ciclos cardíacos, no total de grupo.

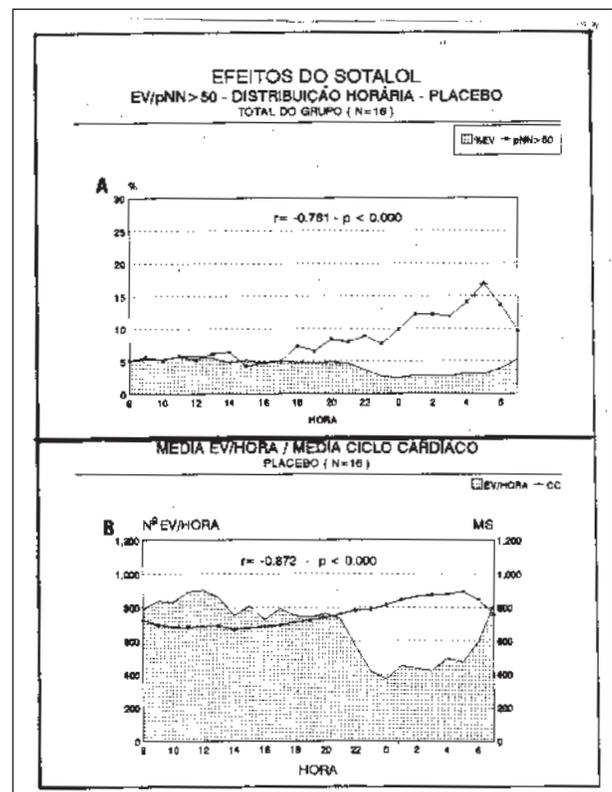


Fig. 2 - A) Correlações no placebo entre % de extra-sístoles horárias em relação ao total das 24h e o pNN50 e B) ciclos cardíacos horários e densidade horária de ectopias ventriculares.

no que se refere ao tipo de doença de base.

O pNN50 das 24h para o total do grupo no placebo foi de $5,01 \pm 2,02\%$ passando no pós-droga para $11,70 \pm 5,59\%$, com alta significância estatística ($p < 0,001$) (fig. 1A). Observa-se que em todo o grupo (exceto caso 15), a droga aumentou os valores do índice, identificando seu efeito vagal.

Correlato aos efeitos da droga sobre o pNN50, houve expressivo prolongamento dos ciclos cardíacos horários por efeito do fármaco (fig. 1B). O ciclo médio total das 24h no placebo foi de $758,25 \pm 75,68\text{ms}$, passando no pós-droga para $967,71 \pm 80,17\text{ms}$ ($p < 0,000$). A figura 1B mostra as variações horárias desses ciclos no placebo e no pós-droga. Nota-se que seus prolongamentos ocorreram tanto durante a vigília como durante o sono, e que a droga respeitou o padrão circadiano clássico dos ciclos cardíacos, definidos por uma progressiva acentuação durante o sono e redução durante a vigília.

No total do grupo, observou-se pela análise da distribuição horária das EV no placebo (fig. 2), a presença de um padrão circadiano freqüentemente observado com arritmias ventriculares extra-sistólicas; redução progressiva de sua densidade horária no período noturno (durante o sono) e aumento da mesma durante a vigília. Este padrão apresentou alta correlação com o pNN50 horário ($r = -0,781 - p < 0,000$) e com valores médios dos ciclos cardíacos horários ($r = 0,872 - p < 0,000$). A figura 2 mostra esses achados: em A) as relações entre distribuição horária das EV e o pNN50. A progressiva redução noturna vem acompanhada do mesmo fenômeno em relação as EV e em B) resposta idêntica em relação aos ciclos cardíacos horários. Quando analisamos separadamente estas mesmas variáveis no placebo, nos dois grupos, observamos que o grupo 2 apresentava o mesmo padrão circadiano (fig. 3B) com um valor de $r = -0,827 - p < 0,000$, não sendo observado no grupo 1 - $r = -0,290 - p < 0,169$ (fig. 3A). Estes dados indicaram a presença de padrões autonômicos bastante distintos entre os dois grupos e no pré-droga e foram confirmados quando correlacionamos o pNN50 e os ciclos cardíacos médios horários em condições de placebo dos dois grupos. Houve significância estatística entre as duas situações ($p < 0,000$ e $0,006$, respectivamente). A figura 4 mostra o gráfico dos achados. Observa-se uma progressiva dicotomização noturna das curvas, com maiores valores do pNN50 e ciclos cardíacos muito mais prolongados no grupo 2.

A análise dos efeitos horários da droga, obtida confrontando-se nos mesmos horários, entre placebo e droga, o percentual de redução das EV, mostrou resultados curiosos (fig. 5). No grupo 1, a redução foi sempre superior a 75% em todos os períodos analisados (exceto às 9h da manhã com redução de 58% e coincidindo com o momento de menor valor do pNN50). Não ocorreram diferenças entre o percentual de redução das EV e os níveis horários do pNN50. Os momentos de menor redução dos eventos ectópicos ocorreram às 10h da manhã e entre 19

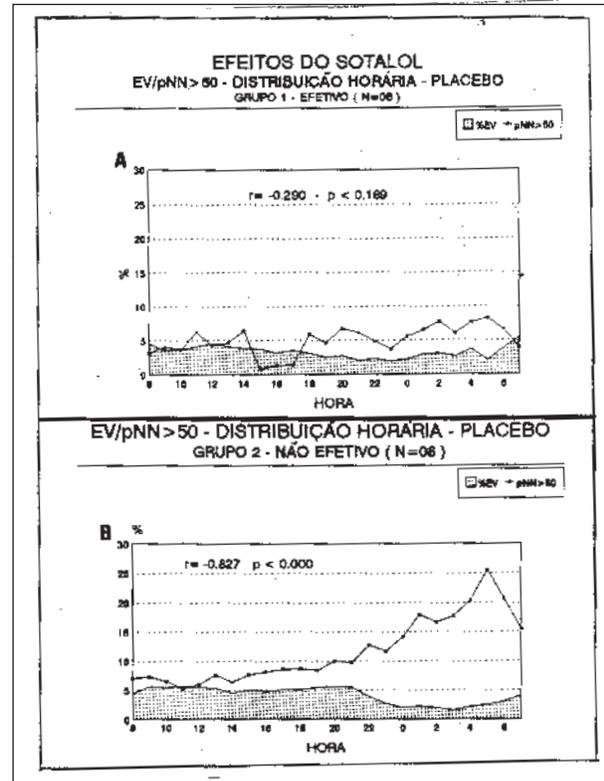


Fig. 3 - Correlações entre a densidade de extra-sístoles horárias e o pNN50 nos grupos 1 e 2.

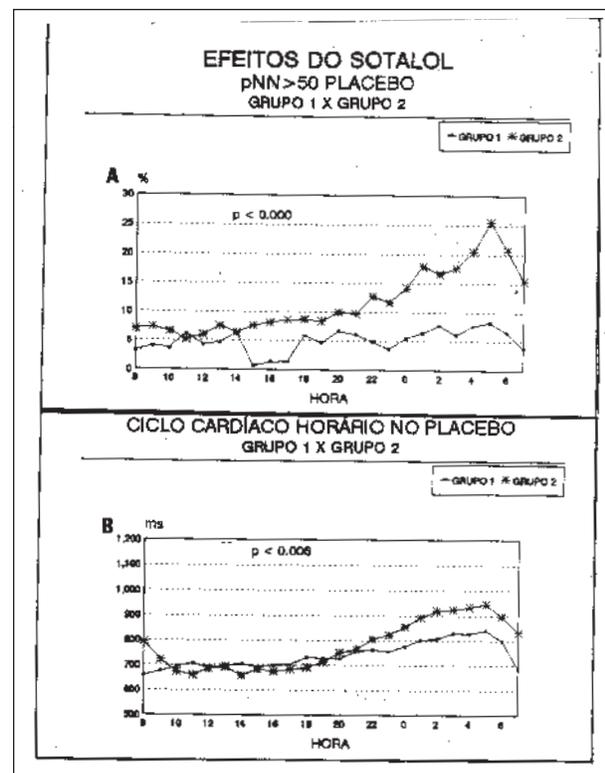


Fig. 4 - Relações entre ciclos cardíacos médios horários nos grupos 1 e 2.

e 0h. Níveis muito elevados de redução dos eventos ectópicos foram atingidos às 18h e entre às 3 e 7h da manhã. No grupo 2, em nenhum horário atingiu-se o

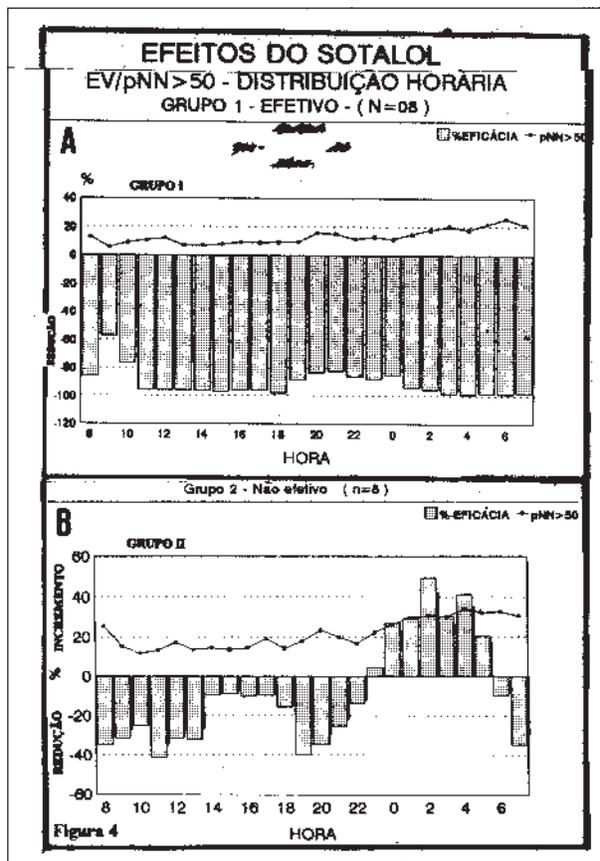


Fig. 5 - Eficácia horária do sotalol nos grupos 1 e 2. Valores negativos indicam redução dos eventos ectópicos ventriculares em relação ao placebo e os positivos significado inverso.

percentual exigido para definir a eficácia da droga (>75%), tendo-se no máximo um percentual de redução de 42% (11h da manhã). Baixos níveis de redução ocorreram entre os períodos de 14 e 18h. Paradoxalmente, no período noturno, observou-se incremento progressivo no número de EV horárias em relação ao placebo, coincidindo com aumento progressivo do pNN50 de caráter casual ou causal. Este aumento, no entanto, não atingiu níveis que pudessem ser atribuídos a efeito pró-arrítmico, de acordo com a tabela proposta por Morganroth¹⁷, com nível máximo de incremento de 49%, às 2h da manhã. A figura 5 mostra os resultados. Os valores plotados em "y" são distintos (A e B). Em A, grupo efetivo, o percentual de redução foi semelhante entre vigília e sono, não se alterando em função do pNN50. Em B, no grupo não-efetivo, nota-se que o período diurno acompanhou-se de redução dos eventos ectópicos e o noturno apresentou resposta inversa, sendo acompanhado de um incremento progressivo do pNN50, também de caráter casual ou causal.

Discussão

As interações entre sistema nervoso autônomo cardíaco e arritmias ventriculares, embora definitivamente

demonstrados de forma direta ou indireta em uma série de trabalhos científicos¹⁻⁸, comportam-se de forma muito complexa. Inúmeras são as variáveis envolvidas, interagindo de forma muito dinâmica e, como consequência, permitindo que os métodos de análise atualmente utilizados, forneçam apenas uma visão parcial dos fenômenos estudados. Apesar dessas limitações, estudos cuidadosos e bem dirigidos, poderão delinear e sugerir alguns efeitos específicos, produzidos por intervenções médicas externas, sobre a atividade autonômica cardíaca, em especial o uso de fármacos. Nossos resultados confirmaram os já demonstrados¹⁴ sobre os efeitos autonômicos do sotalol, traduzidos por uma acentuação da atividade parassimpática cardíaca. Efeito, muito provavelmente, relacionado com a atividade β -bloqueadora não-cardio-seletiva apresentada pelo fármaco, uma vez que sua atividade do tipo classe 3 não parece interferir de forma significativa com a VFC e, por extensão, com a atividade autonômica do coração¹⁹. Esse efeito vagal pode ser demonstrado no presente estudo, tanto pela análise da ação da droga sobre o pNN50, como pela sua influência sobre os ciclos cardíacos (fig. 1A e B), mostrando-se independente da eficácia antiarrítmica do fármaco. Tal efeito no que se refere ao pNN50, mostrou-se bastante variável de paciente para paciente, não se correlacionando com os níveis do controle, referentes ao placebo (fig. 1A).

Nos estudos utilizando o Holter para avaliação da eficácia das drogas antiarrítmicas, é consenso aceitar-se uma redução >75% nas 24h, para critério de efetividade^{17,18}. Procuramos no presente estudo, ampliar a visão de efetividade, procedendo de forma mais original sua análise, por períodos horários, na expectativa de que assim, obtivéssemos uma melhor avaliação dos fatores que interferiram na eficácia/não eficácia do fármaco. Alguns dados curiosos foram obtidos com esse tipo de análise; no grupo 1, a eficácia foi observada praticamente por todo o período das 24h, não tendo havido, aparentemente, influências da atividade vagal (fig. 5A). Esses dados indicam que na dose utilizada (320mg/VO/dia com tomadas de 12 em 12h) há proteção global, quanto ao desenvolvimento de eventos arrítmicos de maior densidade em momentos específicos, como, por exemplo, pela manhã, no despertar (maior incidência de morte súbita dentro da distribuição circadiana), conseqüente à efetividade do fármaco apresentar distribuição mais homogênea. Já no grupo 2, o padrão de distribuição horário de eficácia da droga, mostrou nítidas diferenças entre os períodos diurno e noturno. Em ambos não se atingiu, em nenhum momento, critérios de efetividade (redução >75%), tendo havido uma inversão do padrão durante a noite (fig. 5B). Inversão que coincidiu com a progressiva elevação do pNN50 noturno e prolongamento dos ciclos cardíacos, já esperados. Este tipo de resposta sugeriu que a acentuação das ectopias ventriculares poderia estar relacionada com a duração dos ciclos cardíacos, favorecendo o aparecimento de novos mecanismos arritmogênicos ou

exacerbando os pré-existentes. É conhecida a relação entre arritmias ventriculares e bradicardia³. Frente a estes resultados, procuramos definir melhor o padrão autonômico dos dois grupos, em busca de possíveis variáveis com interferência sobre a eficácia medicamentosa. Observamos tipos distintos no placebo, entre os grupos 1 e 2. As diferenças entre o pNN50 e os ciclos cardíacos nos dois grupos (fig. 3 e 4) definiram a existência de grupos diversos de pacientes, no que se refere a atividade autonômica pré-droga. No grupo 1 havia menor atividade vagal e, como consequência, maior nível de atividade simpática, sendo inversa esta relação no grupo 2, que apresentava níveis mais elevados do pNN50, mostrando maior acentuação dos efeitos vagais produzidos pelo fármaco, com exacerbção dos eventos ectópicos noturnos. Assim, nessa população, os níveis basais de atividade autonômica, provavelmente, interferiram sobre a eficácia medicamentosa do sotalol. Ainda mais, o aumento da atividade parassimpática produzido pelo fármaco, na dependência de seus níveis basais, interferiu de forma positiva ou negativa sobre a eficácia medicamentosa. Esses dados, a nosso ver, têm importância clínica pois poderão definir previamente as indicações para uso do sotalol, sugerindo *a priori*, a sua eficácia. Pacientes com altos níveis de atividade vagal poderão não se beneficiar dos efeitos do fármaco, pelo menos em termos antiarrítmicos.

Algumas considerações são pertinentes, em relação ao tipo de análise por nós proposto. Como já comentado, a forma mundialmente consagrada para definição de eficácia dos antiarrítmicos, propõe uma redução >75% dos eventos ectópicos ventriculares no Holter, nas 24h, para considerá-los efetivos^{17,18}. Em termos cronofarmacológicos²⁰, este tipo de avaliação considera apenas o efeito global do fármaco, que poderá ou não estar presente durante todo o período dos registros, sendo esta possibilidade matematicamente correta. Despreza os diversos efeitos benéficos ou maléficis medicamentosos, durante os diversos períodos diurnos ou noturnos das 24h, inclusive deixando de avaliar alguns momentos circadianos críticos, como o após *siesta*^{21,22}. Tem sido demonstrado que o aumento da atividade simpática, imediato ao despertar, favorece a ocorrência de eventos cardíacos maiores²². Estes momentos poderão ser avaliados através da análise dos efeitos horários dos fármacos. Neste estudo, por exemplo, na análise do grupo não-efetivo ao sotalol, notou-se redução global das ectopias ventriculares nas 24h, de 37% (de 19.000 para 12.000 ectopias em números arredondados). No entanto, pôde-se detectar pelos efeitos horários, agravamento dos eventos ectópicos no período noturno, com incremento de até 49%. Este tipo de análise, poderá também ensejar melhores ajustes terapêuticos horários, com melhor distribuição dos níveis séricos dos fármacos. Duas questões de ordem prática devem ser levantadas. Qual seria o tempo mínimo de redução >75% dentro das 24h, para considerar-se uma droga como efetiva? Em nossa opinião o maior possível, sendo o ideal a

abrangência da 24h. Quais seriam as reais vantagens, teóricas e práticas em relação a este tipo de análise? A nosso ver incluiriam: 1) visão muito mais abrangente dos efeitos farmacológicos e cronofarmacológicos dos antiarrítmicos, inclusive com possibilidades de se detectar mais facilmente efeitos pró-arrítmicos; 2) avaliação de suas ações em momentos críticos das 24h; 3) avaliação, quando analisados conjuntamente, das influências autonômicas sobre o perfil do fármaco; 4) ajuste terapêutico mais racional nas 24h; 5) correta avaliação da eficácia a médio e longo prazo; 6) facilidade de obtenção, frente aos modernos analisadores utilizados em eletrocardiografia dinâmica.

Em resumo, nossos resultados demonstraram ter o sotalol forte efeito parassimpático cardíaco, independente de sua eficácia como droga antiarrítmica, ação essa específica sobre o sistema nervoso autônomo cardíaco, provavelmente, exercendo efeito miocárdico protetivo em arritmias ventriculares, potencialmente malignas e malignas, colaborando para o perfil farmacológico global da droga. Sua eficácia, como antiarrítmico, poderá depender dos níveis autonômicos prévios ao seu uso e os atingidos no pós-droga, contribuindo seu efeito β -bloqueante para a abolição dos eventos arrítmicos ventriculares. A análise horária dos efeitos do fármaco forneceu, indiscutivelmente, uma visão muito mais abrangente de suas características farmacológicas clínicas.

Quanto às limitações do estudo com relação à análise dos efeitos farmacológicos do sotalol, embora os dados obtidos tenham sugerido que a eficácia do sotalol possa estar, pelo menos parcialmente, relacionada com a sua atividade autonômica cardíaca, não temos base para avaliar os efeitos tipo classe 3, exercidos pelo fármaco sobre os resultados. O número de pacientes estudados representou também fator limitante, necessitando-se de ensaios com casuísticas maiores para confirmação dos achados. A ausência de controle dos níveis séricos da droga atuou como um fator negativo, para uma mais correta interpretação dos resultados. A presença de doenças de base distintas, podendo, como consequência, gerar mecanismos arritmogênicos diversos, também poderia influenciar os resultados. Apesar de todas as limitações impostas ao presente estudo, seus resultados, a nosso ver, contribuíram de forma inequívoca, para uma melhor compreensão dos efeitos farmacológicos do sotalol.

Referências

1. Lown B - Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology. *Am J Cardiol* 1979; 43: 313-28.
2. Lombardi F, Malfatto G, Belloni A, Garimoldo M - Effects of sympathetic activation on ventricular ectopics beats in subjects with and without evidence of organic heart disease. *Eur Heart J* 1987; 8: 1065-74.
3. Coumel P - Rate dependence and adrenergic dependence of arrhythmias. *Am J Cardiol* 1989; 64: 41J-5J.
4. Zipes PD - Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation* 1990; 82: 1095-105.
5. Coumel P, Leenhardt A - Mental activity, adrenergic modulation and cardiac arrhythmias in patients with heart disease. *Circulation* 1991; 83: 58-70.
6. Stevenson WG - Cardiac sympathectomy to prevent sudden death. *J Cardiovasc*

- Electrophysiology 1992; 3: 17-20.
7. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E - Autonomic nervous system and sudden death. *Circulation* 1992; 85: 77-91.
 8. Schwartz PJ, Motolese M, Pollavini G et al - Prevention of sudden death after first myocardial infarction by pharmacologic or surgical antiadrenergic interventions. *J Cardiovasc Electrophysiology* 1992; 3: 2-16.
 9. Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A - Neural mechanisms in life-threatening arrhythmias. *Am Heart J* 1980; 100: 705-15.
 10. Randon DP, Bailey JC - Parasympathetic effects on electrophysiologic properties of cardiac ventricular tissue. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 1200-9.
 11. Castro CLB, Nobrega ACL, Araujo CGS - Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica I e II. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59:75 e 59:151.
 12. Kleiger RE, Bosner MS, Rottmans JN, Stein PK - Time-domain measurements of heart rate variability. *J Amb Monitoring* 1993; 6: 1-18.
 13. Vaughan Williams EM - Classification of antiarrhythmic drugs. In: Sandoe E, Flensted-Jensen E, Olesen KH. eds - *Symposium on Cardiac Arrhythmias*. Sweden: Astra 1970: 449-72.
 14. Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M, Just H - Effect of sotalol on heart rate variability assessed by Holter monitoring in patients with ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1993; 72: 67A-71A.
 15. Magalhães Jr AP, Maia IG, Costa AM, Alves P - Effects of sotalol on cardiac autonomic function: a double-blind crossover study. *J Amb Monitoring* 1994; 7: 65.
 16. Singh B - Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic action of sotalol and comparison with other agents. *Am J Cardiol* 1993; 72: 8A-17A.
 17. Morganroth J, Borland M, Chao G - Application of frequency definition of ventricular proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1987; 59: 97-9.
 18. Morganroth J - Evaluation of antiarrhythmic therapy using Holter monitoring. *Am J Cardiol* 1988; 62: 18H-23H.
 19. Zuanetti G, Latini R, Neilson JMM et al - Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 604-12.
 20. Lemmer B - Recent advances in chronopharmacology. In: Schmidt TFH, Engel BT, Blumchen G. eds - *Temporal Variations of the Cardiovascular System*. Spring-Verlag 1992; 361-70.
 21. Deedwania PC - Suppressant effects of conventional beta blockers and sotalol on complex and repetitive ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1990; 65: 43A-50A.
 22. Mulcahy D, Wright C, Sparrow J et al - Heart rate and blood pressure consequences of an afternoon siesta (snooze-induced of sympathetic triggered activity). *Am J Cardiol* 1993; 71: 611-4.
-