

Efeitos do sotalol sobre o eletrocardiograma de alta resolução avaliados por ensaio duplo-cego cruzado randomizado

Ivan G. MAIA, Angela Molina COSTA, Paulo A. G. ALVES(*)

Reblampa 78024-88

MAIA, I. G.; COSTA, A. M.; ALVES, P. A. G. - Efeitos do sotalol sobre o eletrocardiograma de alta resolução avaliados por ensaio duplo-cego cruzado randomizado. *Reblampa*, 8(2): 72-76, 1995.

RESUMO: A presente investigação teve por objetivo avaliar os efeitos do Sotalol sobre o eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR), em uma população com arritmia ventricular idiopática. Foi estudado um grupo de 12 pacientes submetidos a um ensaio clínico do tipo duplo-cego cruzado e randomizado, para avaliação da eficácia da droga. Foram obtidos ECGAR em condições de controle (C), uso de placebo (P) e de droga (D), confrontando os resultados entre as três situações e a eficácia medicamentosa. No vetor-magnitude foram analisados os seguintes parâmetros: voltagem média dos 40 ms terminais do complexo QRS filtrado (VM - normal $> 20 \mu V$), duração dos sinais de baixa amplitude $< 40 \mu V$ no final da ativação (SBA - normal < 38 ms) e duração total do complexo QRS filtrado (DQRS - normal < 114.0 ms). Em função da resposta terapêutica, os pacientes foram divididos em responsivos (G1) e não-responsivos (G2). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre C e P. No Grupo I, composto por 5 pacientes (42% de eficácia), não foram observadas diferenças significativas nas 3 variáveis avaliadas entre as condições de P e D. No Grupo II, composto por 7 pacientes, ocorreram modificações nos SBA, cujos valores no P estavam em 24.80 ± 7.60 ms e passando com a D para 29.10 ± 14.76 ms ($p < 0,01$). Em 5 dos 7 pacientes deste grupo (71%), prolongaram-se no pós-droga os SBA, numa média de 11.20 ± 4.80 ms, com significância estatística em relação ao placebo ($p < 0.04$). Frente aos resultados observados com os SBA, foram obtidos sensibilidade de 71%, especificidade de 86%, valor preditivo positivo de 83% e negativo de 75% para definir a população responsiva à droga. Concluiu-se que na população estudada, o Sotalol, quando efetivo, não produziu modificações significativas nos parâmetros do ECGAR. Um incremento médio dos SBA de 11.2 ± 4.8 ms, por influência da droga, associou-se a uma ausência de resposta terapêutica.

DESCRIPTORES: Sotalol, eletrocardiograma de alta resolução.

INTRODUÇÃO

O eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) é um novo e consagrado método não invasivo para o estudo da condução intraventricular. Por suas características técnicas, utilizando filtragens especiais e alto ganho, permite uma análise precisa do processo

de ativação ventricular, incorporando ao mesmo sinais de baixa amplitude normalmente não detectáveis pelo eletrocardiograma convencional e pertencentes à despolarização de ambos os ventrículos^{1,2}. Representa um método muito sensível para detectar as flutuações da ativação elétrica resultantes de intervenções médicas, bem como de modificações evolutivas

(*) Responsáveis pelo Pró-Ritmo / Hospital Pró-Cardíaco - RJ

Trabalho realizado no Hospital Pró-Cardíaco / Pró-Ritmo do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Rua Raul Kennedy, 81 - CEP: 22631-200 - RIO DE JANEIRO - RJ.

Recebido em 02/1995 e publicado em 08/1995.

nos processos patológicos miocárdicos. Assim, tem sido utilizado para o estudo da ação das drogas antiarrítmicas sobre a refratariedade e a condução teciduais podendo, inclusive, na dependência de alguns fatores circunstanciais, prever a eficácia das mesmas³⁻⁵.

Aproveitando a participação em um ensaio nacional, do tipo duplo-cego cruzado e randomizado, para definição da eficácia do Sotalol sobre as taquiarritmias ventriculares, foi estabelecido um protocolo paralelo para estudar a ação desse mesmo fármaco sobre a condutividade intraventricular e que fez uso do ECGAR. A finalidade básica do estudo foi tentar verificar se as modificações impostas pela droga ao ECGAR seriam prognosticadoras de sua eficácia.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi estudado um grupo de 12 pacientes, com idade média de 39 ± 10 anos, sendo 8 do sexo feminino. Todos eram portadores de arritmias ventriculares idiopáticas, com foco de origem no trato de saída do ventrículo direito. O diagnóstico foi estabelecido a partir de ecocardiogramas normais associados à presença de taquiarritmias ventriculares com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo, com desvio de ÂQRS para a direita no plano frontal, entre $+60$ e $+120$ graus.

Os pacientes foram submetidos a um ensaio terapêutico multicêntrico com o Sotalol, do tipo duplo-cego cruzado e randomizado. Foram utilizados os seguintes critérios para a elegibilidade dos pacientes: idade entre 20 e 75 anos, sintomáticos ou não, com ou sem cardiopatia estrutural (fração de ejeção $> 40\%$), com frequência cardíaca e pressão arterial adequadas. Deveriam ainda apresentar ao Holter de 24 horas, uma média horária superior a 50 extrassístoles ventriculares (EV), com ou sem respostas pareadas e taquicardias ventriculares não sustentadas (TVNS - > 3 despolarizações sucessivas com frequência > 100 bpm). Dois outros critérios foram a ausência de tratamento com amiodarona por período superior a 6 meses e a função renal preservada. Para considerar a droga efetiva, o objetivo primeiro do estudo era obter uma redução $> 75\%$ das EV isoladas e $> 90\%$ das respostas pareadas e TVNS, em relação ao placebo e na dose de 320 mg/dia VO da droga.

Após avaliação dos critérios clínicos de seleção, os pacientes foram submetidos a uma gravação de Holter de 24 horas para quantificação dos eventos ectópicos ventriculares. Preenchendo os requisitos eletrocardiográficos de elegibilidade e após consentimento escrito para participar do ensaio, foram randomizados com placebo ou droga por um período de 4 semanas, findo o qual foram submetidos a uma nova gravação de Holter 24 horas. De imediato, procedeu-se à troca da medicação (placebo ou droga), sendo aguardado novo período de 4 semanas do seu

uso. Ao final, obteve-se uma última gravação de Holter 24 horas. Os registros eletrocardio-gráficos contínuos foram realizados com gravadores convencionais, com análise das fitas por dois observadores, sendo usado o único sistema computadorizado, de fabricação DMI (Diagnostic Medical Instruments). Quantificaram-se e qualificaram-se os diversos eventos ectópicos ventriculares, comparando os resultados entre os grupos controle, placebo e droga, para definição da eficácia medicamentosa.

Simultaneamente a este estudo, todos os pacientes foram submetidos ao ECGAR em condições de controle (C), placebo (P) e droga (D). Os ECGAR foram realizados com o uso de um sistema da Corazonix Predictor 2. Os complexos QRS foram promediados a partir das derivações ortogonais X, Y e Z, com filtragem de 40-250 Hz, alto ganho e ruído final do procedimento $< 0.3 \mu\text{V}$. As derivações X, Y e Z foram combinadas em um vetor-magnitude em que foram determinados os seguintes parâmetros: voltagem média dos 40 ms terminais da ativação (VM - normal $> 20 \mu\text{V}$), duração dos sinais de baixa amplitude $< 40 \mu\text{V}$ no final do QRS (SBA - normal < 38 ms) e duração total do complexo QRS filtrado (DQRS - normal < 114 ms). A positividade do exame foi definida pela presença de dois ou mais parâmetros alterados.

Todos os pacientes apresentaram complexos QRS com duração normal. Os resultados foram confrontados entre os grupos controle e placebo e entre placebo e droga, sendo então separada a população em Grupo I (responsivo) e Grupo II (não responsivo ao fármaco). A seguir foram estabelecidas correlações entre os dados obtidos com o uso do placebo e da droga, com a finalidade de definir parâmetros relacionados à efetividade medicamentosa e/ou possíveis efeitos pró-arrítmicos. Os dados foram expressos pela média e um desvio-padrão, tendo sido utilizado o teste t de Student não-pareado para comparação, com significância de $p < 0,05$. Para definição do teste foram determinadas as seguintes variáveis operacionais: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo. A Figura 1 mostra os dados individualizados dos pacientes.

RESULTADOS

Não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os dados obtidos no grupo controle e naquele que fez uso de placebo, no total da população estudada. No grupo controle, a VM foi de $64.74 \pm 38.32 \mu\text{V}$, passando no grupo placebo para $64.63 \pm 35.28 \mu\text{V}$. Os SBA do grupo controle foram de 22.29 ± 11.35 ms e no placebo de 22.46 ± 11.48 ms; a DQRS no controle foi de 99.42 ± 9.84 e no placebo de 100.21 ± 8.77 .

No Grupo I, composto por 5 pacientes (eficácia de 42%), a VM no grupo placebo foi de 61.20 ± 35.97

**TABELA 1: EFEITOS DO SOTALOL SOBRE O ECGAR
DADOS INDIVIDUALIZADOS**

CASO	SEXO IDADE	CONTROLE VM/SBA/DQRS	PLACEBO VM/SBA/DQRS	DROGA VM/SBA/DQRS	RT
1	F42	18.7/31.5/110.5	17.2/34.5/109.0	15.6/48.0/111.0	NR
2	F20	145.7/15.0/82.5	107.0/21.0/92.0	86.2/19.0/90.5	R
3	F39	77.6/19.0/90.0	70.5/19.0/92.0	68.0/18.5/97.5	NR
4	F39	75.0/15.0/90.0	76.9/16.5/92.5	37.0/35.5/113.5	NR
5	F29	33.2/36.5/105.5	27.7/34.0/106.0	32.0/37.0/108.5	R
6	F50	13.2/42.5/116.5	13.6/43.5/111.0	13.4/45.5/116.0	NR
7	F25	75.1/20.0/101.5	86.2/19.5/91.5	64.2/29.0/97.0	NR
8	M48	90.5/11.0/103.0	109.5/9.5/108.0	99.2/18.0/96.5	NR
9	F46	25.3/31.5/103.5	23.0/32.0/104.5	27.7/30.0/100.0	R
10	M50	63.9/17.0/90.5	65.0/17.5/89.5	65.5/23.5/95.0	R
11	M31	58.9/3.5/95.5	62.1/3.0/95.0	62.4/9.0/93.0	NR
12	M47	99.3/25.0/100.0	83.1/19.5/104.0	75.2/21.5/111.5	R

CHAVE: VM: voltagem média; SBA: sinais de baixa amplitude; DQRS: duração do QRS; RT: resposta terapêutica; R: responsivo; NR: não responsivo

Figura 1 - Dados individualizados dos pacientes

μV , passando com a droga para $57.43 \pm 26.21 \mu\text{V}$ ($p = \text{ns}$). Os SBA no grupo placebo foram de $24.80 \pm 7.62 \text{ ms}$ e com a droga de $26.10 \pm 6.60 \text{ ms}$ ($p = \text{ns}$). A DQRS no grupo placebo foi de $99.20 \pm 7.80 \text{ ms}$, passando no pós-droga para $101.10 \pm 8.86 \text{ ms}$ ($p = \text{ns}$). No Grupo II, integrado por 7 pacientes, embora não tenha sido atingida significância estatística, notou-se na quase totalidade dos casos uma queda da VM no pós-droga em relação ao placebo, com os seguintes valores:

62.32 ± 35.30 e $51.40 \pm 31.01 \mu\text{V}$, para o uso do placebo e da droga, respectivamente.

Os SBA no grupo placebo foram de $20.79 \pm 13.80 \text{ ms}$, passando com a droga para $29.10 \pm 14.76 \text{ ms}$ ($p < 0,01$).

Em 5 dos pacientes não responsivos (71%) prolongaram-se no pós-droga os SBA, numa média de $11.20 \pm 4.80 \text{ ms}$ em relação ao placebo ($p < 0.04$ -

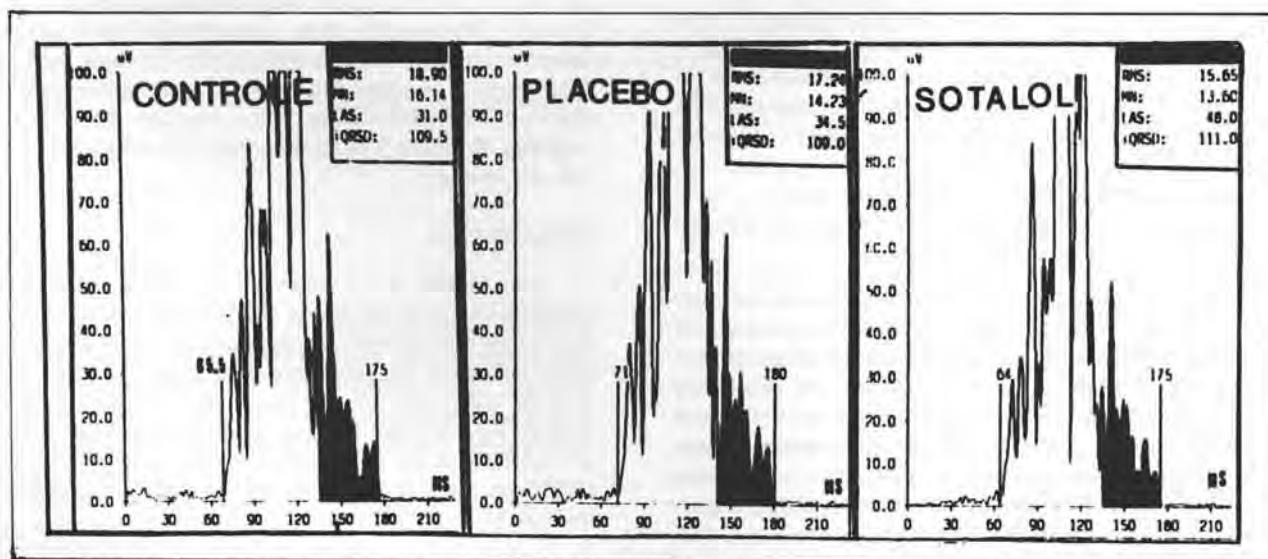


Figura 2 - (caso 1) Exemplo dos efeitos da droga sobre os SBA em paciente não- responsivo à mesma. Nota-se significativo aumento dos potenciais finais de baixa amplitude após a medicação.

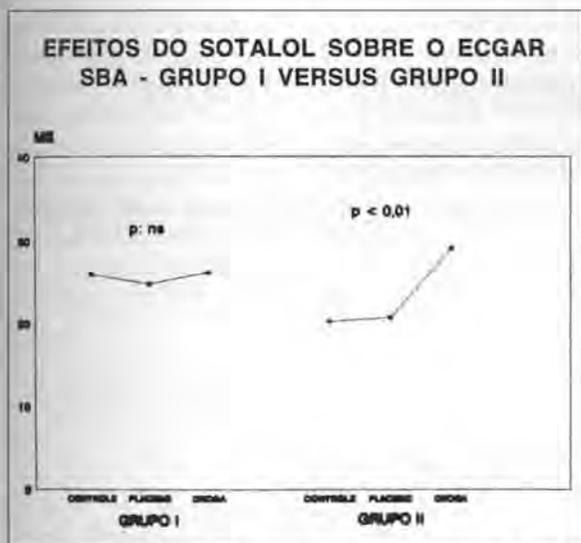


Figura 3 - Gráfico com os resultados médios observados no grupo efetivo e não-efetivo (Grupos I e II, respectivamente), em relação aos sinais de baixa amplitude (SBA). Detalhes no texto.

Figuras 2 e 3). Finalmente, a DQRS no grupo placebo foi de 100.0 ± 8.0 , passando para 103.0 ± 10.0 ms no pós-droga ($p = ns$). Considerados os efeitos da droga sobre os SBA nos Grupos I e II, encontrou-se uma sensibilidade de 71%, uma especificidade de 86%, um valor preditivo positivo de 83% e negativo de 75%, para definição da população responsiva à droga.

DISCUSSÃO

O ECGAR é um método não invasivo para o estudo da condução dos impulsos elétricos através da massa miocárdica normal e anormal, esta última sendo representada por zonas de condução lenta. Assim, frente a parâmetros alterados do mesmo, define-se a existência de um comprometimento na condutividade tissular, independente das propriedades refratárias teciduais⁶. Desta forma, fármacos que atuam produzindo bloqueio uso-dependente dos canais de sódio⁷, agindo sobre a condução dos impulsos elétricos, tais como as drogas anti-arrítmicas da classe I⁸, naturalmente devem interferir sobre os parâmetros do ECGAR, produzindo principalmente redução da VM, prolongamento dos SBA e da duração total do QRS filtrado³⁻⁵. As alterações impostas por essas drogas podem em muitas ocasiões prognosticar seu grau de eficácia.

Tem sido demonstrada a correlação entre a não indução de taquicardia ventricular sustentada por estimulação elétrica programada e o prolongamento na duração total do complexo QRS filtrado³. Correlações entre a frequência (bpm) da taquicardia ventricular

sustentada e o grau de prolongamento dos SBA pelo ECGAR, induzido por estas drogas, também têm sido observadas⁴. Em outro estudo recente, o grupo de pesquisadores do ESSEM⁹ avaliou os efeitos de cinco drogas antiarrítmicas pertencentes à classe I (propafenona, quinidina, procainamida, imipramine e mexiletine), concluindo existir uma estreita correlação entre o prolongamento dos SBA e a diminuição da frequência (bpm) da taquicardia ventricular sustentada, induzida em laboratório de eletrofisiologia. Tais achados foram observados com todas as cinco drogas estudadas.

Existem diversos trabalhos na literatura sugerindo que ECGAR é um método capaz de definir a eficácia das drogas antiarrítmicas do grupo I, bem como algumas de suas propriedades eletrofisiológicas básicas.

A eficácia antiarrítmica do Sotalol (classe II e III) resulta primariamente de sua ação betabloqueadora não cárdio-seletiva e de seus efeitos sobre a refratariedade tissular, prolongando em todos os níveis do coração a duração total do potencial de ação transmembrana⁷. Tal efeito traduz-se no aumento do intervalo QT. Uma vez que atua sobre propriedades eletrofisiológicas não relacionadas à condução tissular, em tese não deveria produzir modificações significativas nos parâmetros do ECGAR. No entanto, no presente estudo, nos pacientes em que a droga mostrou-se não-efetiva, houve um aumento significativo dos sinais de baixa amplitude, inclusive positivando um exame previamente negativo (presença de apenas um parâmetro alterado - caso 1 - Figura 2). Esses dados demonstram que as relações eletrofisiológicas entre condução e refratariedade são complexas e que a ação dos diversos fármacos que atuam sobre estas propriedades não pode ser diferenciada simplesmente por seus efeitos principais ou dominantes. Pode ocorrer ainda que o Sotalol, através de seu componente beta-bloqueador, apresente também um efeito de membrana, atuando sobre os canais de sódio, à semelhança do que ocorre com o propranolol¹⁰. Nesse caso, seria razoável admitir que tal efeito se estenderia por toda a população estudada e não especificamente sobre aquela em que a droga mostrou-se não efetiva, como observado no presente estudo.

Em um outro recente ensaio clínico utilizando o ECGAR e o estudo eletrofisiológico para a avaliação da eficácia do Sotalol⁴ demonstrou-se que o grupo responsivo à droga apresentava uma redução na DQRS estatisticamente significativa em relação ao grupo não-responsivo. Não ocorreram diferenças entre os dois grupos (efetivo e não) em relação às outras variáveis analisadas (VM e SBA). A população do estudo em questão diferiu desta, pois a maioria dos pacientes apresentava ECGAR positivo no controle, de modo que o ensaio poderia também ser considerado de caráter agudo. Assim, não foi possível encontrar uma

explicação consistente para os achados aqui descritos, especialmente em se tratando de uma população em que não havia substrato miocárdico aparente, a julgar pelos dados eletrocardiográficos normais, bem como pelos ECGAR-controle negativos na quase totalidade dos pacientes.

Em resumo, o estudo evidenciou uma excelente reprodutibilidade inter-pessoal do ECGAR para este tipo de ensaio clínico, entre controle e placebo. Notou-

se a existência de um prolongamento dos sinais de baixa amplitude no ECGAR, por efeito do Sotalol, em uma população não responsiva ao mesmo. Estes resultados sugerem que o ECGAR poderá fornecer subsídios de interesse para uma avaliação não-invasiva da eficácia medicamentosa deste novo tipo de antiarrítmico. No entanto, serão necessários novos estudos, envolvendo um número mais significativo de pacientes, para confirmação dos resultados obtidos.

Reblampa 78024-88

MAIA, I. G.; COSTA, A. M.; ALVES, P. A. G. - Effects of sotalol over signal-averaged electrocardiogram: a randomized double-blind crossover trial. *Reblampa*, 8(2): 72-76, 1995.

ABSTRACT: The effects of sotalol over the signal-averaged electrocardiogram were evaluated in a population with idiopathic ventricular arrhythmias by a randomized double-blind crossover trial. No modification in the analysed parameters (root mean square, low amplitude signals, QRS duration) were observed in drug-responsive patients, while in the group where the drug was not effective, a significant rise on the low amplitude signals was detected with a mean increment of 11.2 ± 4.8 ms.

DESCRIPTORS: Sotalol, signal-averaged electrocardiogram.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 EL-SHERIF, N. - Electrophysiologic basis of ventricular late potentials. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 35: 417-27, 1993.
- 2 SIMSON, M. B. - Use of the signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*, 64: 235-42, 1981.
- 3 DENNIS, A. R.; ROSS, D. L.; RICHARDS, D. A., et al. - Effect of antiarrhythmic therapy on delayed potentials detected by signal-averaged electrocardiogram in patients with ventricular tachycardia after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 58: 261-5, 1986.
- 4 STEINBERG, J. S.; FREEDMAN, R. A.; BIGGER, J. T., et al. - Antiarrhythmic drug therapy and the signal-averaged electrocardiogram. In: EL-SHERIF, N. & TURRITO, G. - *High-Resolution Electrocardiography*. Armonk, N. Y., Futura P. Company Inc., 1992, p. 569-90.
- 5 LOMBARDI, F.; FINOCCHIARO, M. L.; DALLA VECCHIA, L., et al. - Effects of mexiletine, propafenone and flecainide on signal-averaged electrocardiogram. *Eur. Heart J.*, 13: 517-25, 1992.
- 6 KULAKOWSKI, P.; BASHIR, Y.; HEALD, S., et al. - Prediction of antiarrhythmic efficacy of class I and III agents in patients with ventricular tachycardia by signal-averaged ECG analysis. *PACE*, 15: 2116-21, 1992.
- 7 SINGH, B. N. - Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of sotalol and comparison with other agents. *Am. J. Cardiol.*, 4: 8-18A, 1993.
- 8 VAUGHAN WILLIAMS, E. M. - Classification of antiarrhythmic drugs. In: SANDOE, E.; FLENSTED-JENSEN, E.; OLESEN, K. H. (Eds) - *Symposium on Cardiac Arrhythmia*. Astra, Sweden, 1979, p.449-72.
- 9 The ESVEM Investigators; The ESVEM trial: Electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring for selection of antiarrhythmic therapy of ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, 79: 1354-60, 1989.
- 10 The Sicilian Gambit: A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation*, 84: 1831-51, 1991.