



**Seção Médica de Eletrofisiologia Clínica e Arritmias Cardíacas
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia**

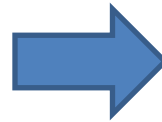
Novos Antiarrítmicos

Rogério Andalaft

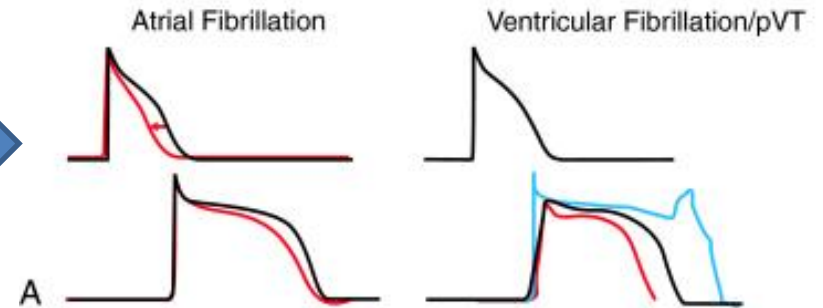
Médico assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia Clínica e arritmias Cardíacas

Médico assistente do setor de Tele ECG

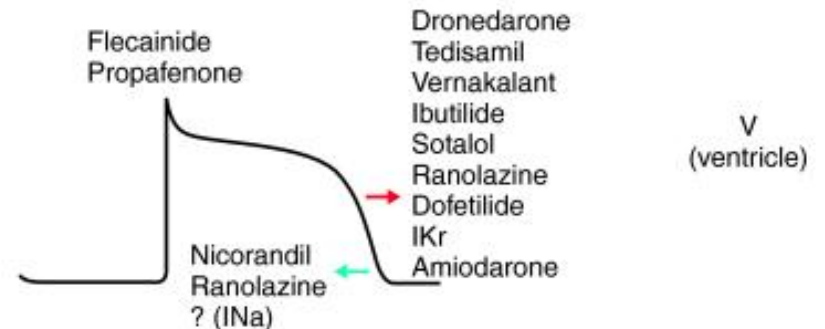
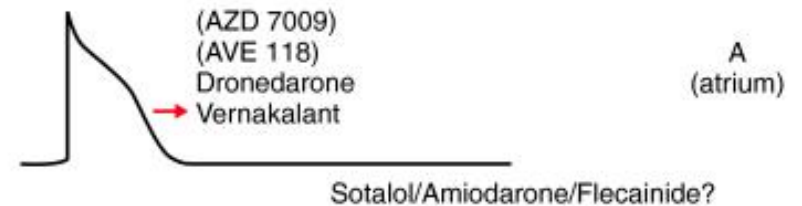
Ação dos antiarrítmicos sobre o potencial de ação



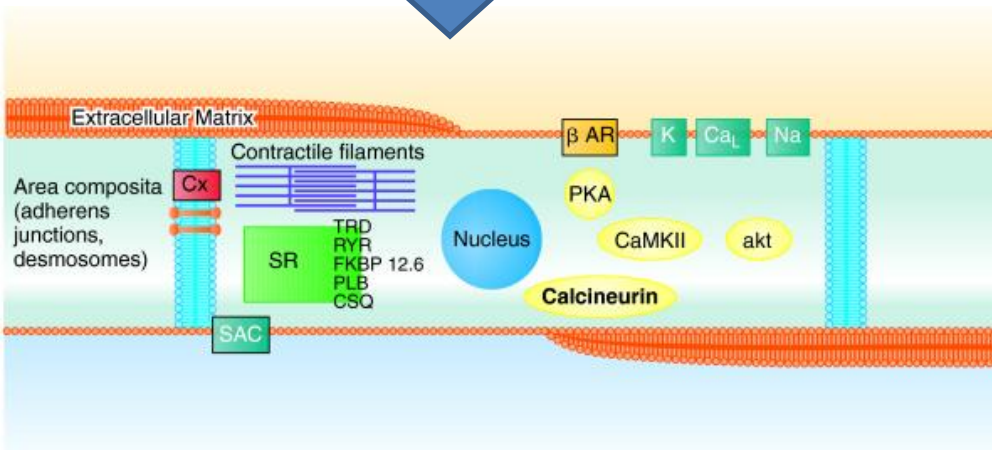
Action potential changes in



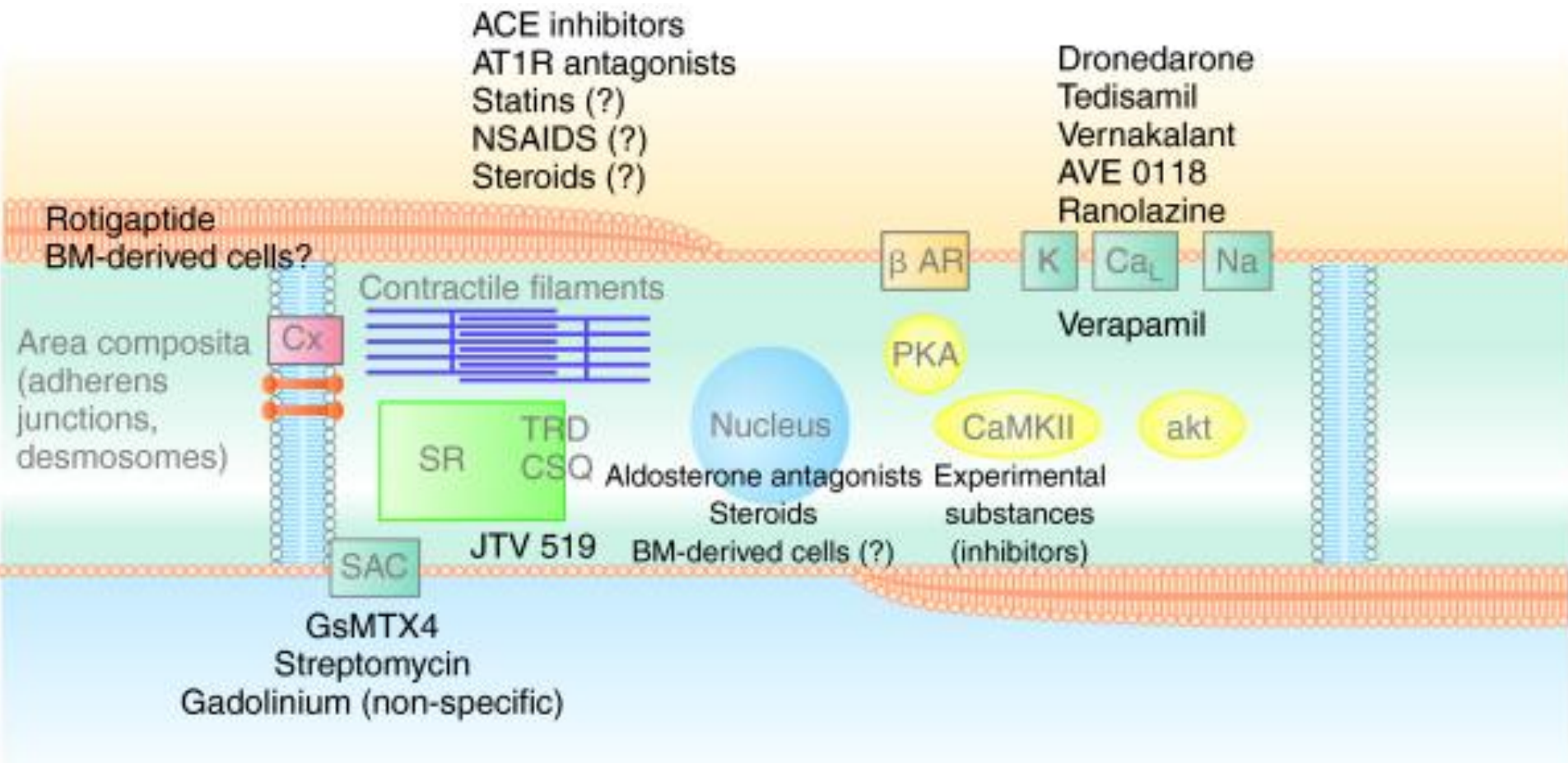
Examples for new antiarrhythmic drugs that affect the cardiac action potential



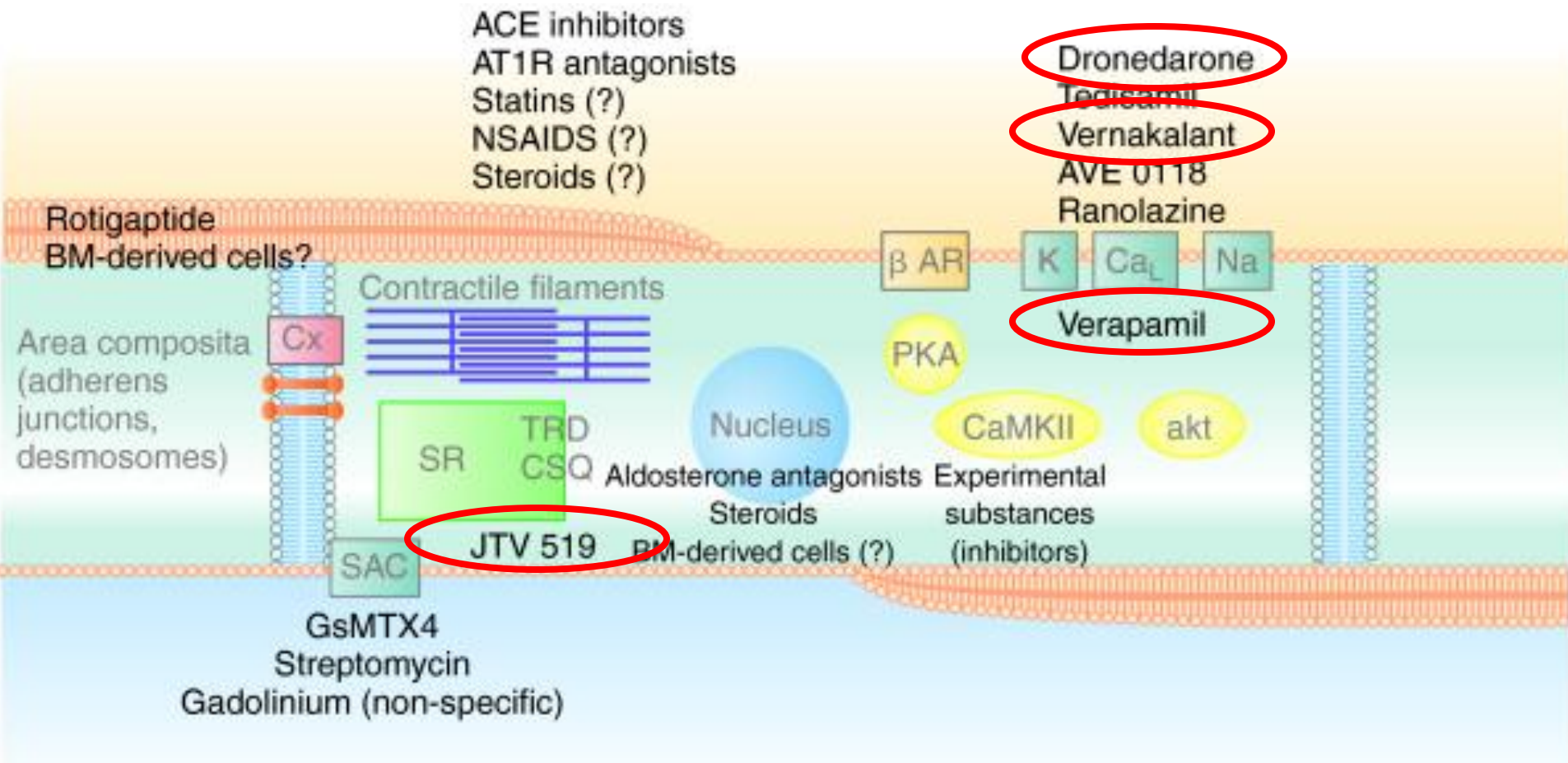
Sítios potenciais de ação dos antiarrítmicos



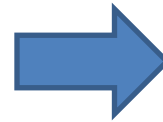
Pontos de ação intracelular dos novos antiarrítmicos



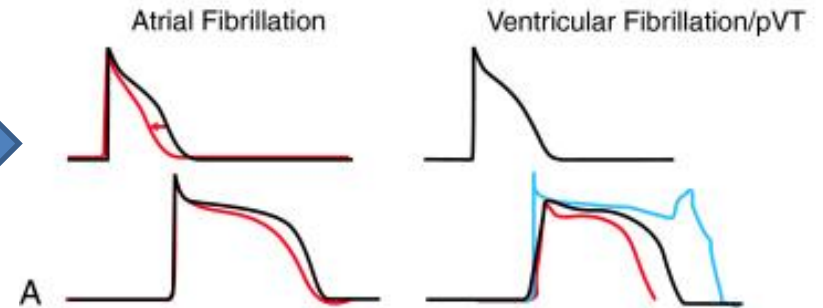
Pontos de ação intracelular dos novos antiarrítmicos



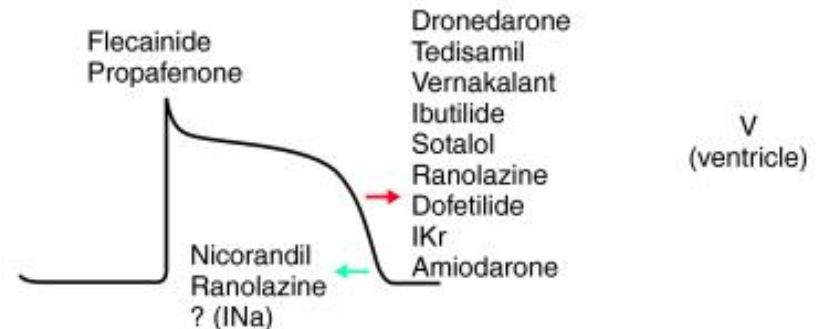
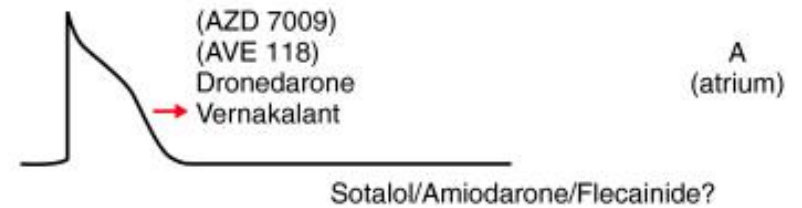
Ação dos antiarrítmicos sobre o potencial de ação



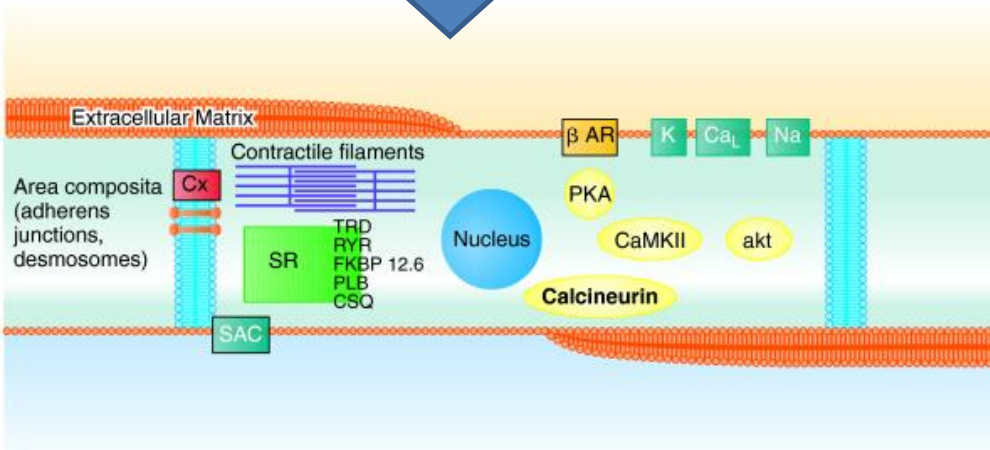
Action potential changes in



Examples for new antiarrhythmic drugs that affect the cardiac action potential



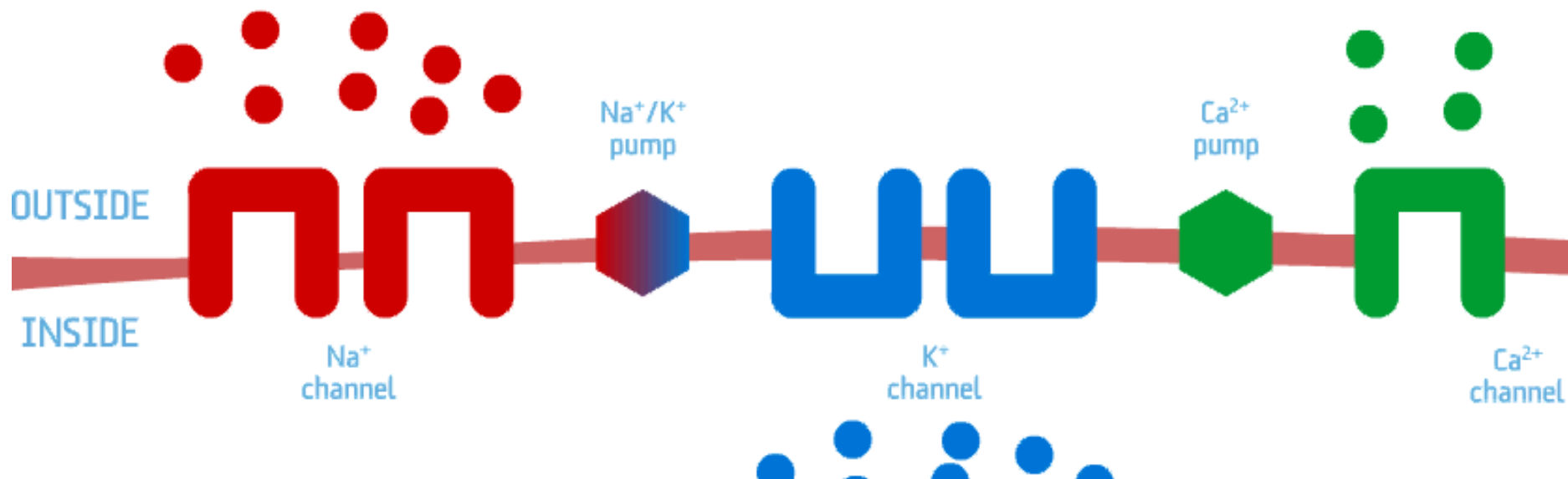
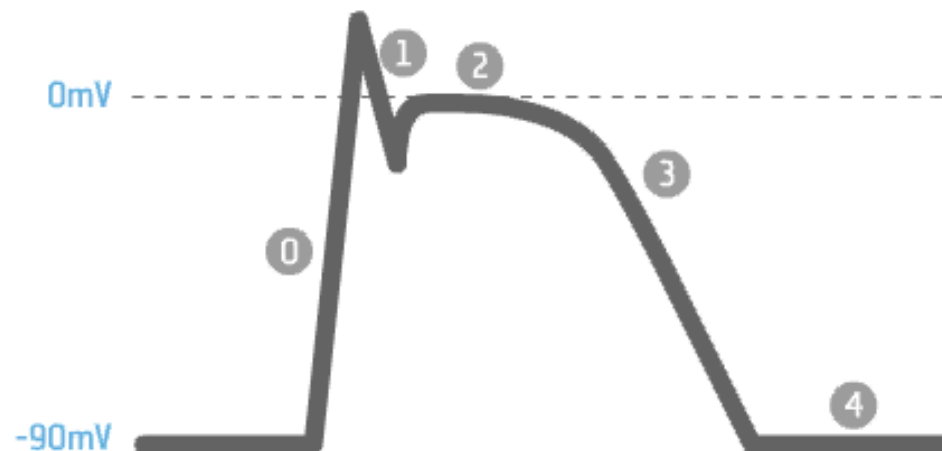
Sítios potenciais de ação dos antiarrítmicos

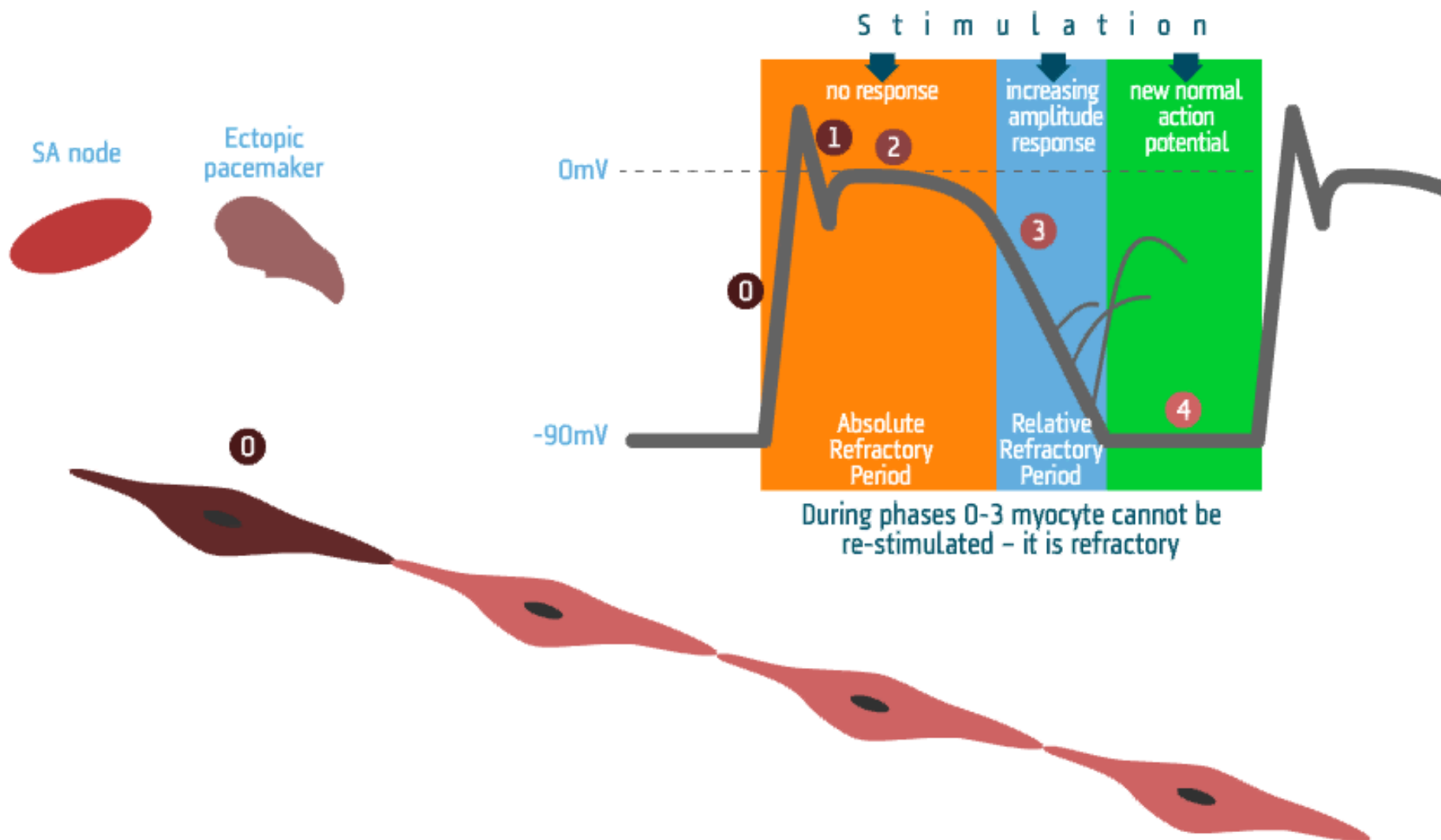


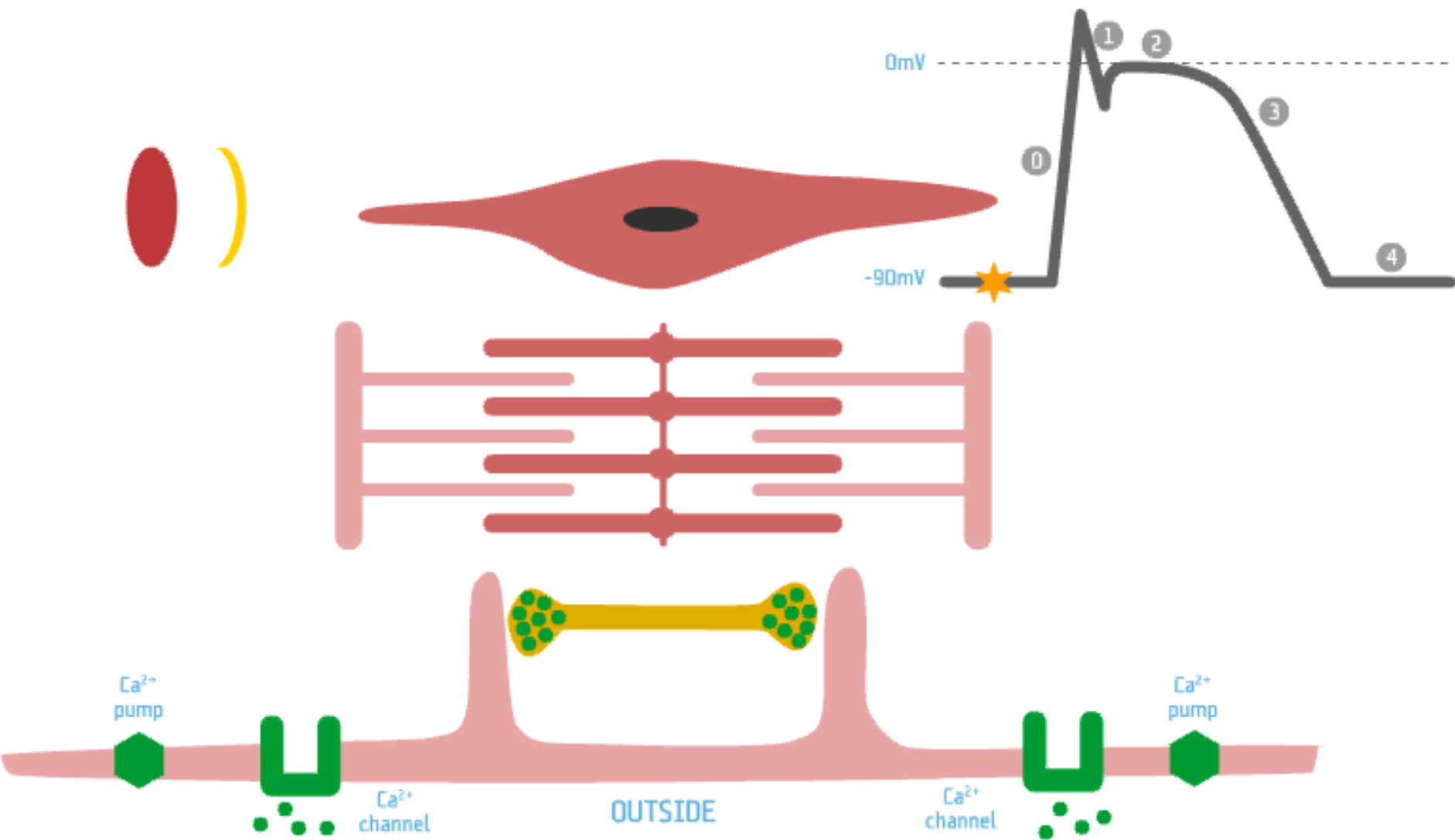
Droga	Corrente	Ação principal	Outra ação	Indicação clínica possível	Principal estudo	Nome Comercial
Ivabradina	Canal lento sódio (diastole)	Nó sinusal	Anti anginoso	Taquicardia sinusal inapropriada	BEAUTIFUL	Procoralan
GSMTx4	Canais sódio (ativados por distensão)	Mecanismo FA		FA	-	-
Ranazolina	Canais de sódio tardios	Aumenta o período pós repolarização	Anti anginoso	Possível prevenção TDP	Sem avaliação	-
Azimilida	Canais de Kr	Ação classe III	-	FA (ação fraca)	-	-
HMR1556	Canais K	Ação classe III		FA	-	-
SSR149744C	multicanal					
ATI 2042	Multicanal	Principalment e classe III	-	FA	-	-

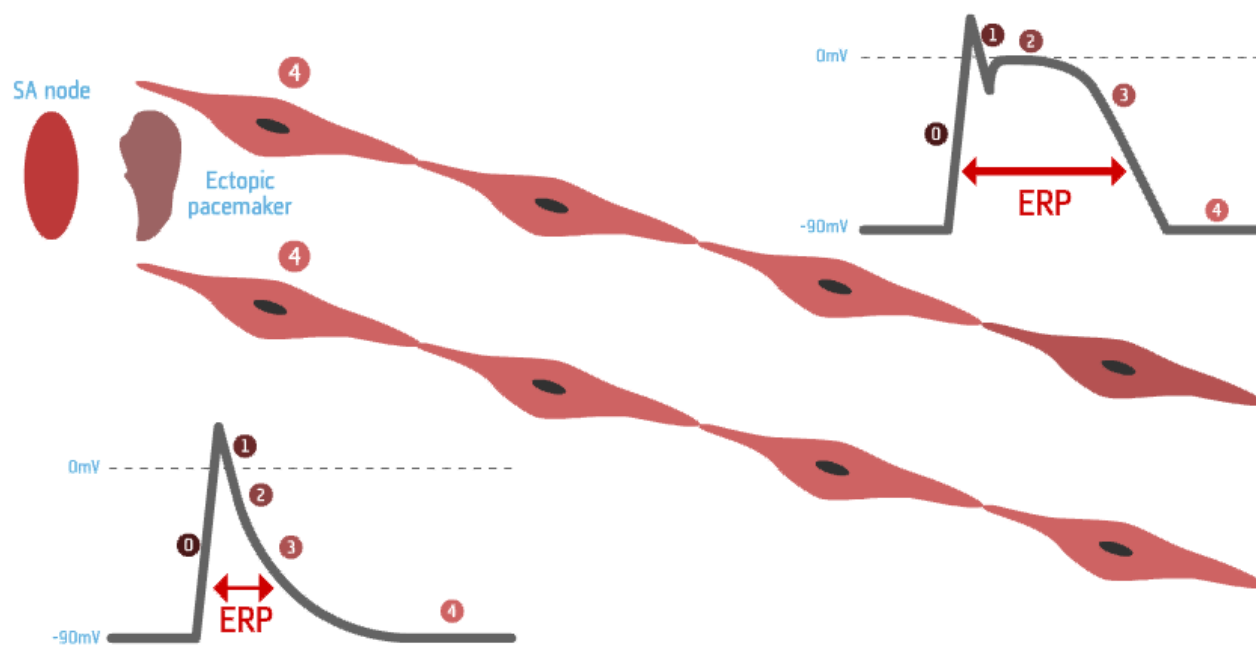
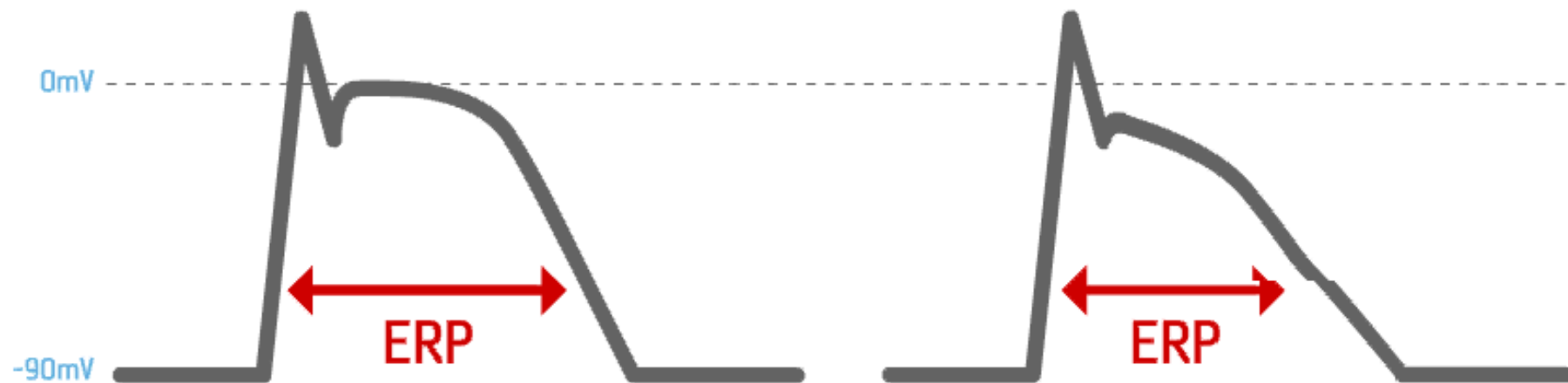
Droga	Corrente	Ação principal	Outra ação	Indicação clínica possível	Principal estudo	Nome Comercial ou da substância
Dronedarona	multicanal	Estabilidade miocárdica Classe III		FA	ATHENA	Multaq não comercializado
Verapamil e Quinidina	Canl de Sódio e Ca	Mecanismo FA	Diminui a chance TDP comparado a quinidina	FA	SOPAT e PAFAC	
Vernakana	Multicanal	Bloqueio específico dos canais de K atriais	-	FA	AVROS	-
Óleo de peixe	Diminui Ca do RSP	Melhora o remodelament o elétrico	-	MS	-	-
JTV 519	RSP	Aumenta a retirada de Ca do citosol	Diminui arritmogenese na hipertrofia e ICC	FA e MS	-	-
NS 1643	Abertura dos canais de K	Facilita corrente de K	-	QT longo	-	nicorandil

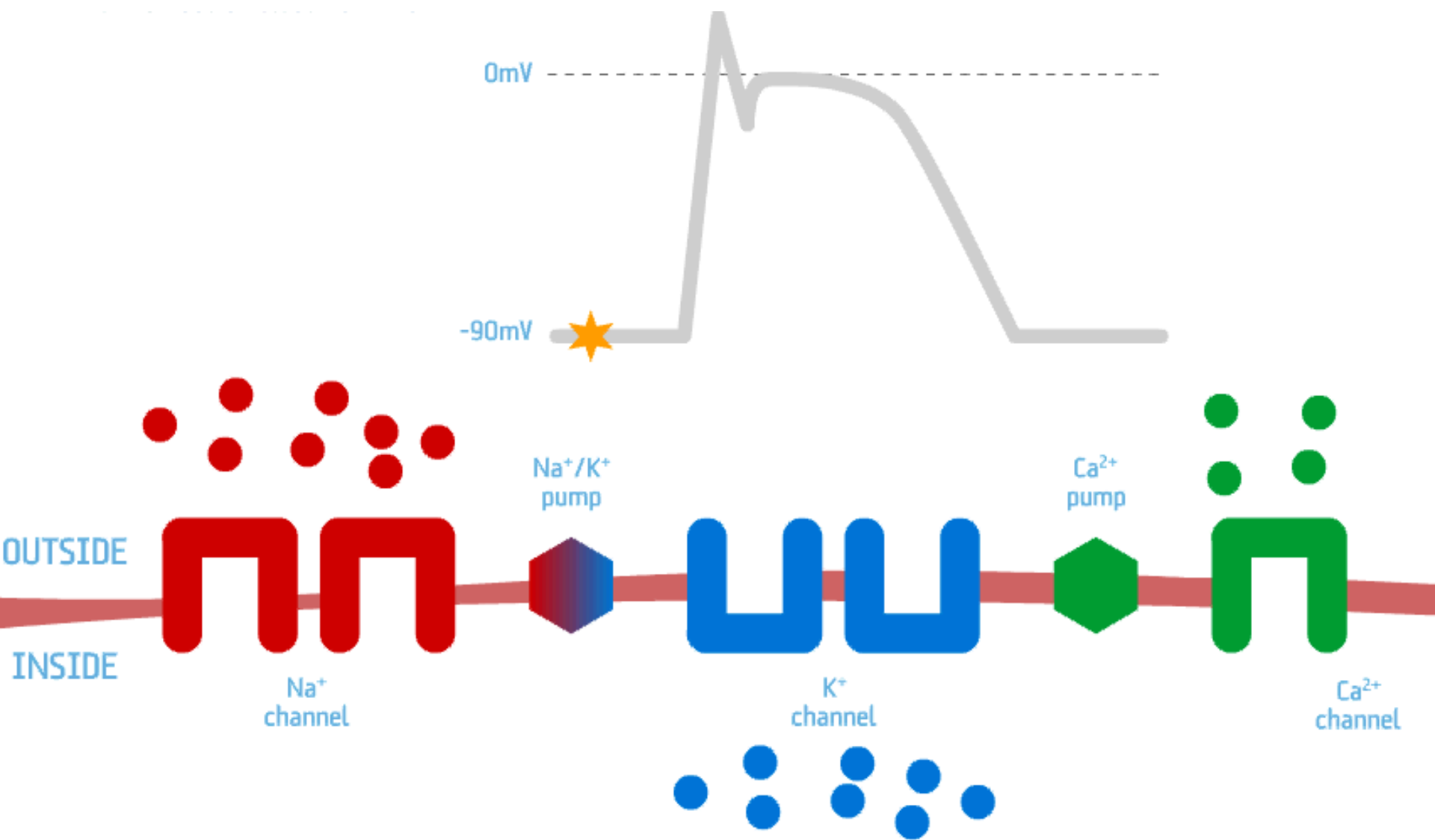
MYOCYTE



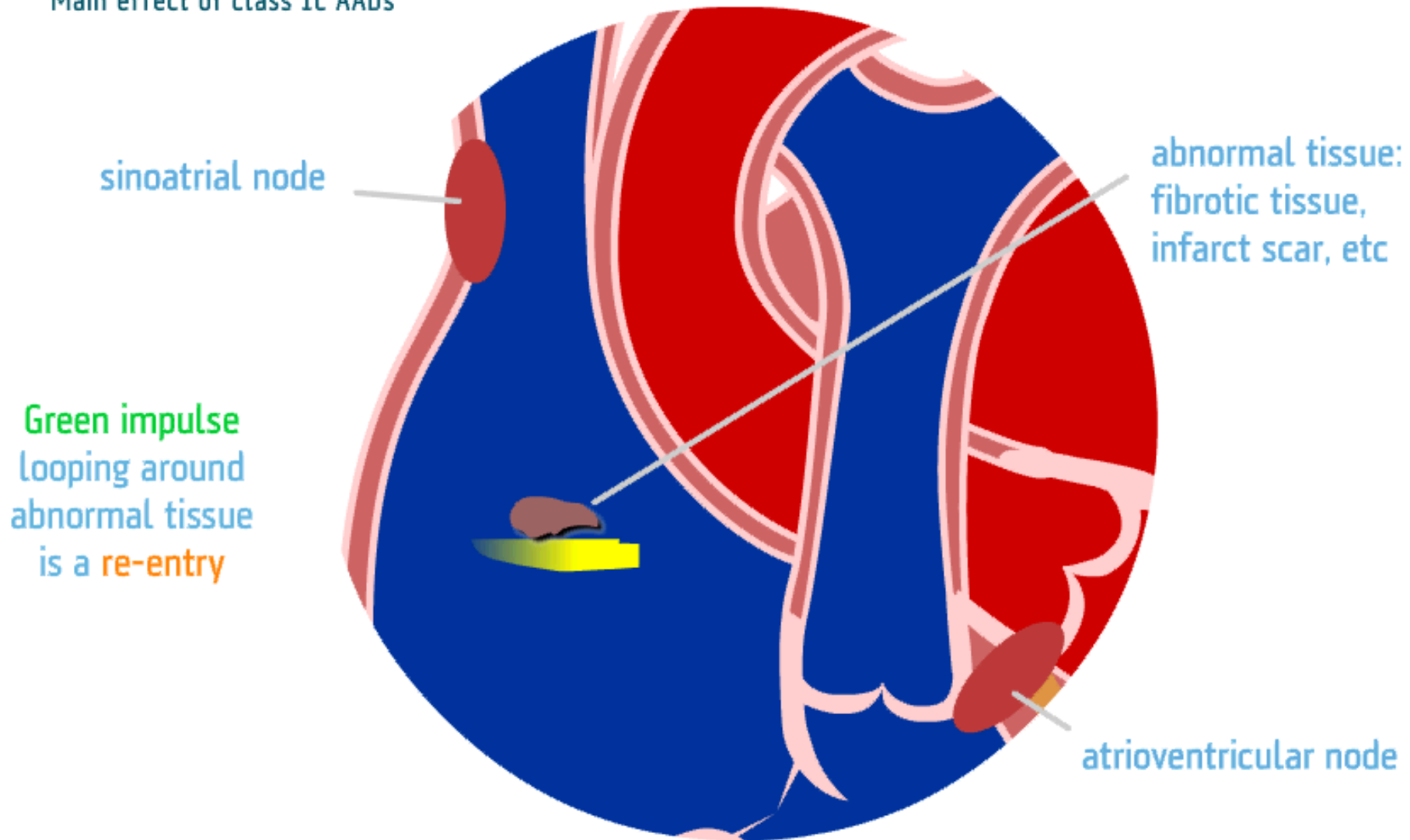




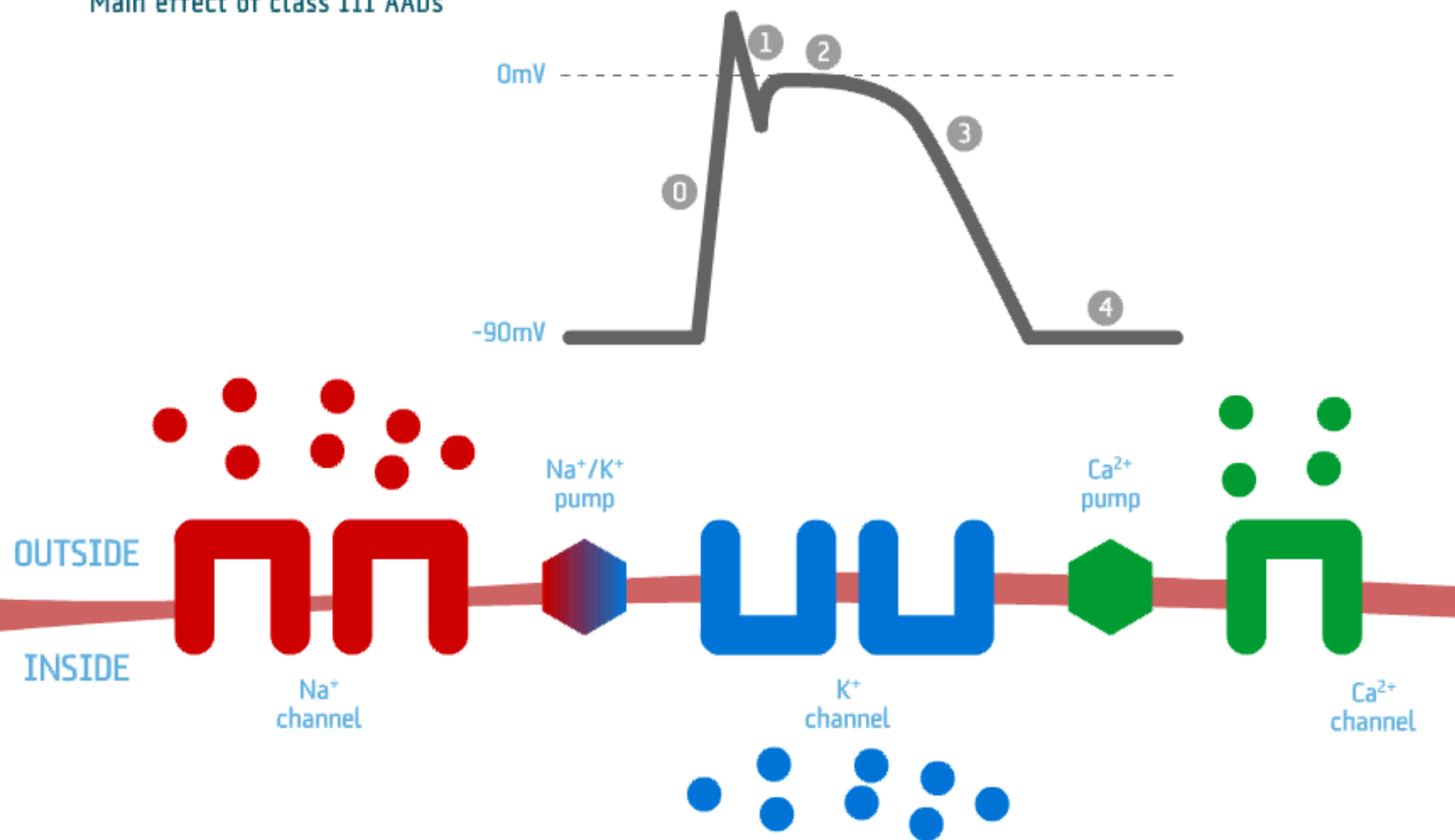




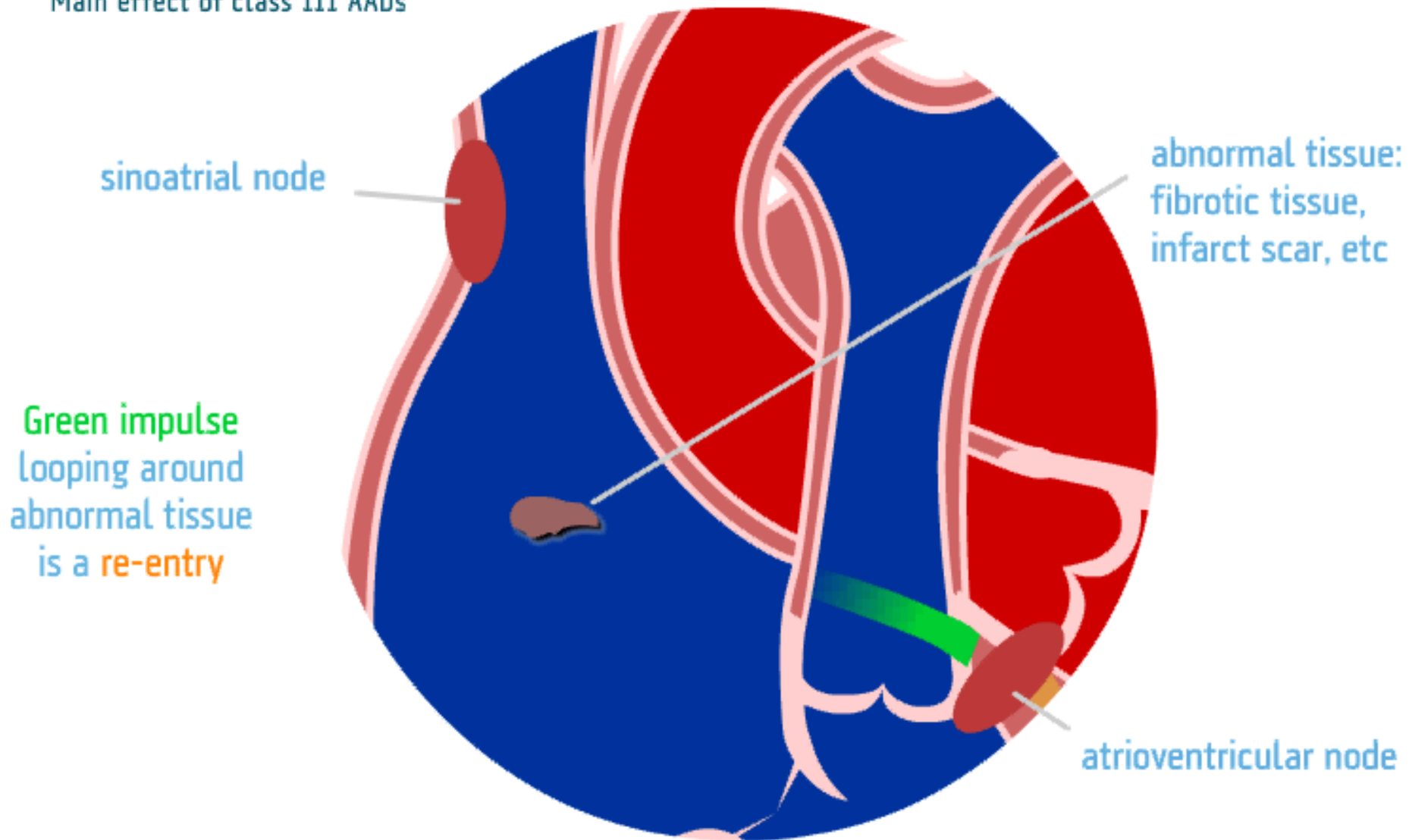
Main effect of class Ic AADs



Main effect of class III AADs



Main effect of class III AADs



Nexterone[®] (amiodarone HCl) Premixed Injection

For US Healthcare Professionals Only



Cloridrato Vernakalana

- Cloridrato de Vernakalana
 - Agente classe III
 - Agente relativamente específico para o átrio
 - Em processo de liberação pelo FDA
 - Rápida conversão de fa para RS
 - Bloqueador canais de K
 - Desenvolvida em 2007
 - Ação comprovada pelo FDA em 2008
 - Nome original rsd 1235

Cloridrato Vernakalana

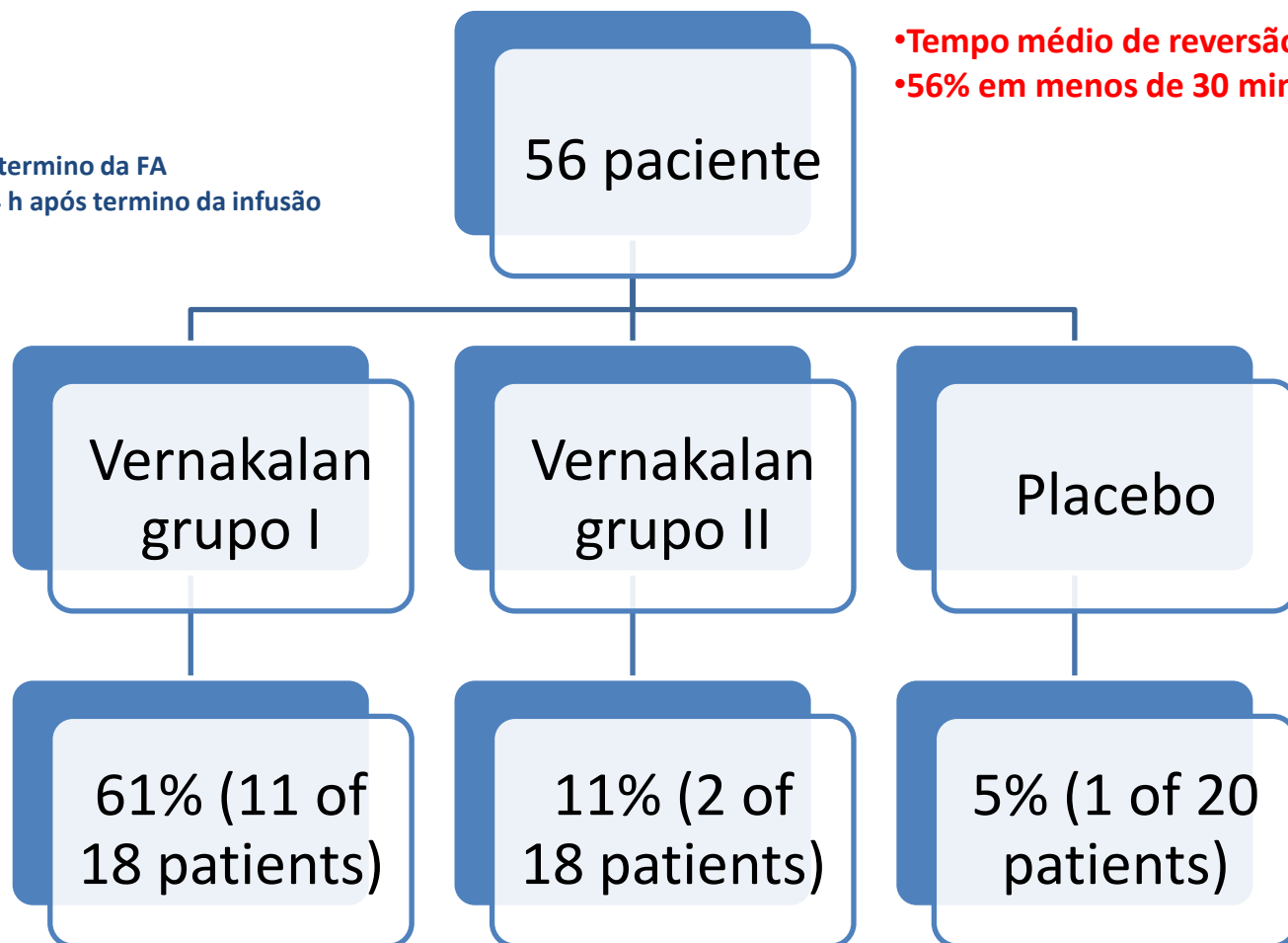
- Ação adicional por bloquear canais de sódio
- Habilidade de bloquear uma corrente específica de K que existe no atrio chamada I_{Kr} que está envolvida na repolarização atrial
- Ação específica e única desta droga é o fato de sua ação aumentar conforme a FC aumenta
- 3 mg/kg i.v. em 10 minutos seguida por 2 mg/kg acima de 10 minutos administrada 15 minutos após a primeira dose se a FA persistir

CRAFT

CBVEL

Grupo I - 2mg/kg em 10 min primeira dose e 3 mg/Kg
Grupo I - 0,5mg/kg em 10 min primeira dose e 1 mg/Kg

End point termino da FA
Checagem meia , 1 e 24 h após termino da infusão



- Tempo médio de reversão 11 min
- 56% em menos de 30 min no grupo I

($p < 0.0005$).

J Am Coll Cardiol. 2004; 44:2355–61



Estudo multicentrico Prospectivo placebo controlado duplo cego

Atrial Arrhythmia Conversion Trial

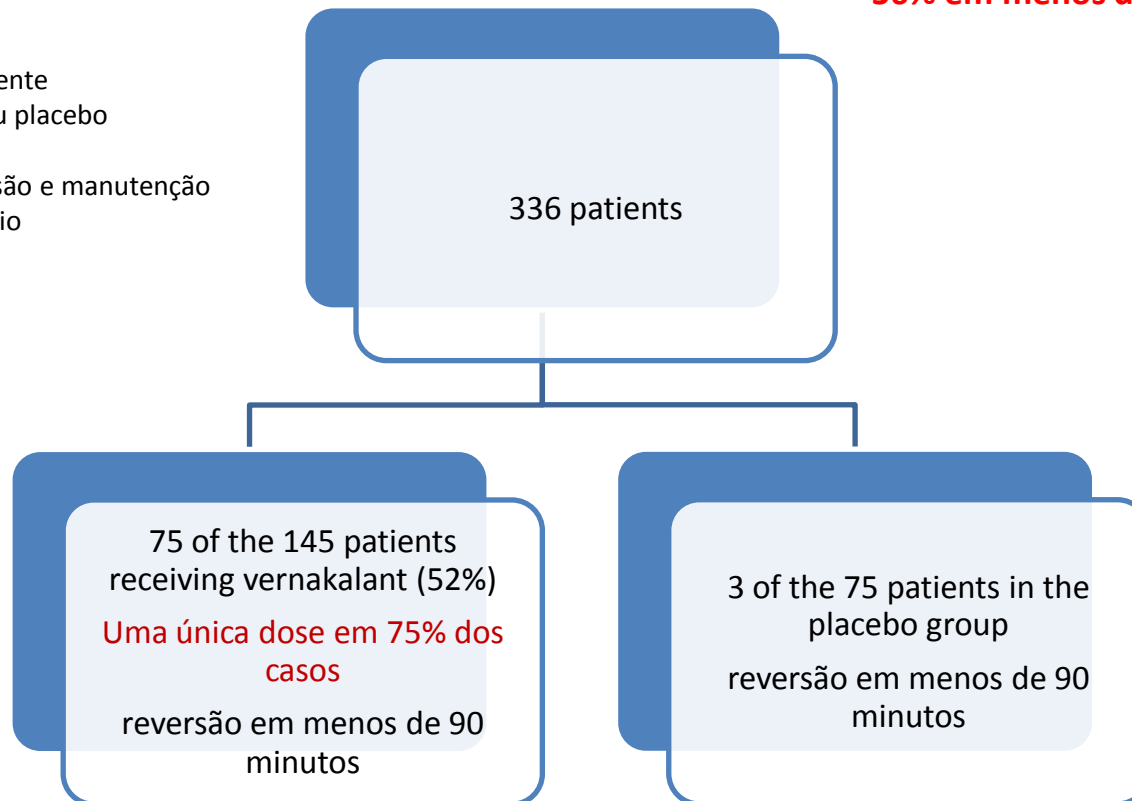
Checagem de 3h a 7 dias e de 8 a 45 dias

End point primario: reversão em menos de 90 minutos

- Tempo médio de reversão 11 min
- 56% em menos de 30 min no grupo I

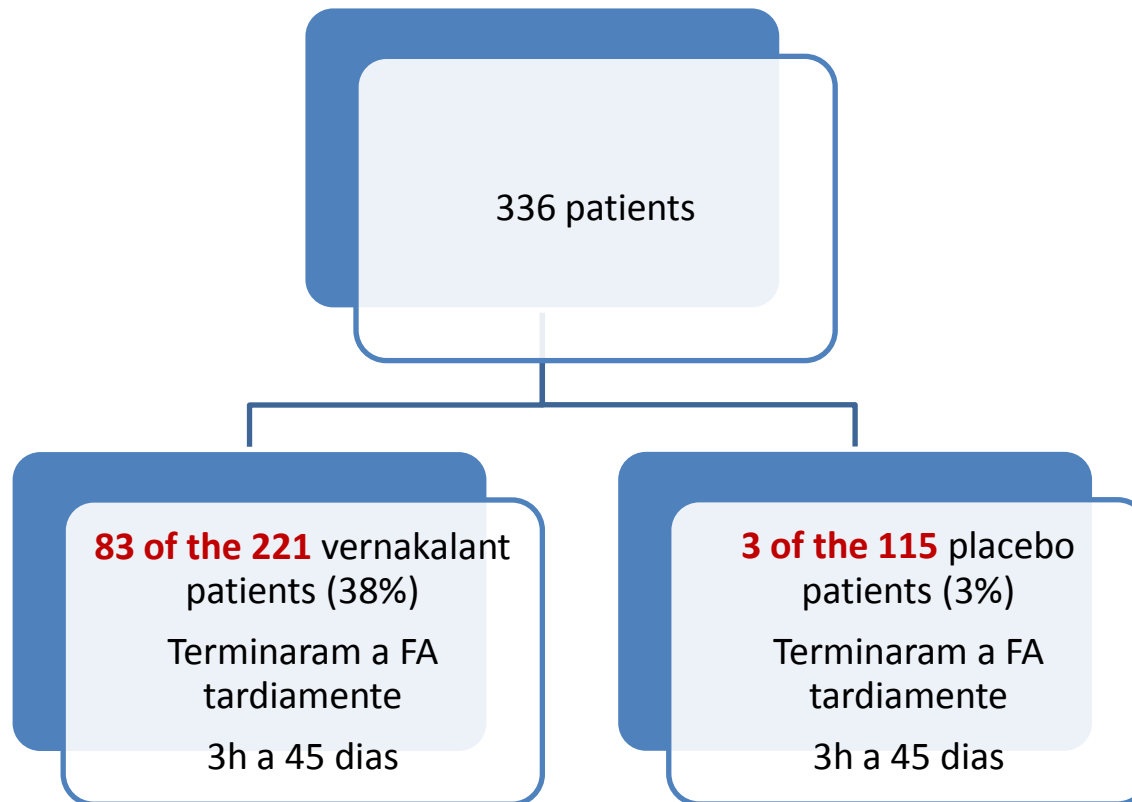
FA de início recente
Doses de 3 e 2 mg ou placebo

End point secundário\; reversão e manutenção
do ritmo tardio



End point secundário: reversão tardia

Checagem de 3h a 7 dias e de 8 a 45 dias



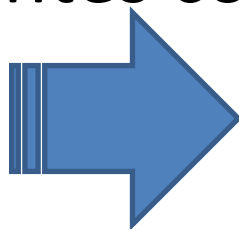
($p < 0.0001$).

Circulation. 2008; 117:1518–25.

ACT II e III e IV

- ACT II –161 pacientes. Testou efeito do Vernakalan em pacientes com

- Revascularização
- Valvopatia



Reversão rápida em menos de 15 minutos e baixo efeito no flutter atrial

- ACT III –276 pacientes. Semelhante ao ACT I
 - Incapaz de reverter flutter atrial
- ACT IV –236 pacientes. Semelhante aos demais apenas para segurança adicional

Efeitos colaterais - Cloridrato Vernakalana

- Efeitos colaterais
- Estudos de fase I e II
 - Sem prolongamento QRS ou QTc dos revertidos
 - Prolongamento do QTc nos que permanecem em FA
 - Prolongamento QTc e QRS principalmente até 3 h da infusão
- Hipotensão na infusão
- Broncoespasmo 16%
- Distúrbio do paladar 30%
- Parestesia 11%
- Náusea 9%

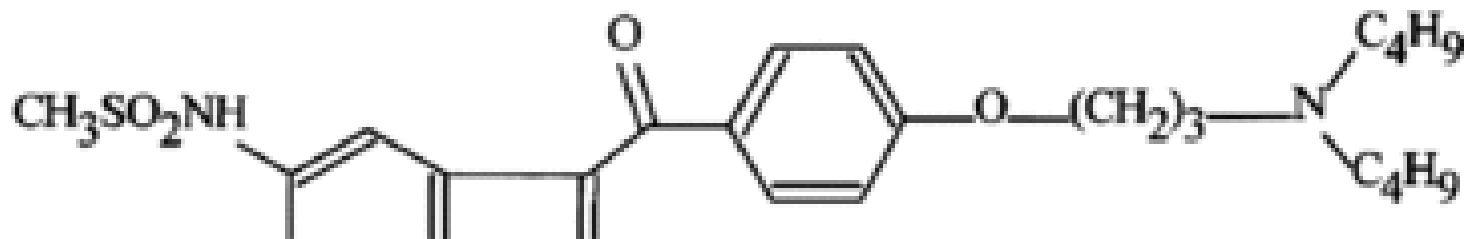
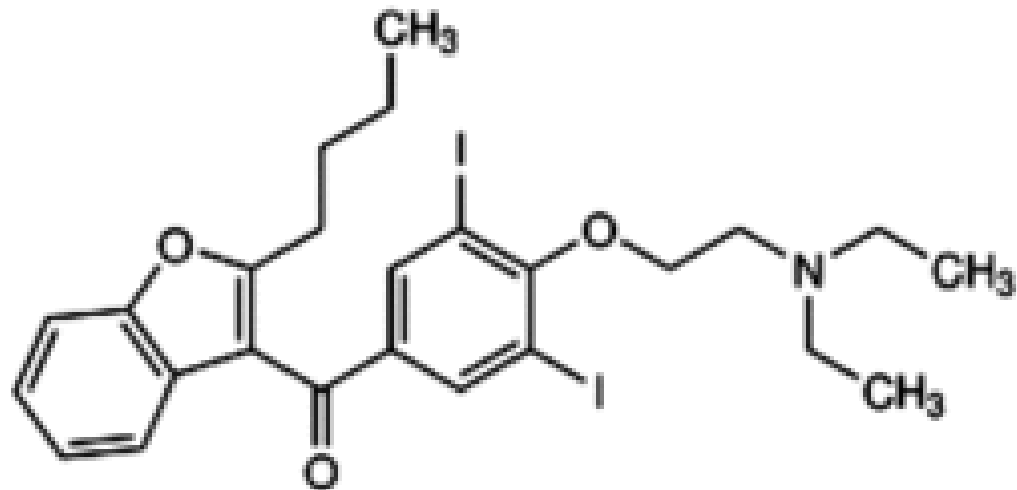
Onde poderia ser utilizada

- Cloridrato Vernakalana

Para pacientes com FA de início até 3 horas onde se necessita de reversão rápida e se quer dispensar os efeitos da sedação para cardioversão elétrica

Dronedrona

- Antiarritmico derivado e relacionado à amiodarona sem o efeito do iodo
- Derivado não iodado da benzofurana
- Desenvolvida com o esforço de ter a mesma eficácia e tolerabilidade sem os efeitos toxixos e proarrítmicos e mínimos efeitos colaterais
- Bloqueia múltiplos canais como a amiodarona
- Diminui a dispersão da repolarização

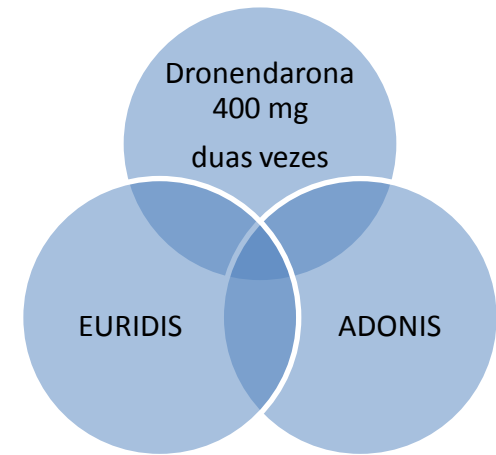


Source: Curr Opin Rheumatol © 2008 Lippincott Williams & Wilkins

<http://www.medscape.com/viewarticle/58370>

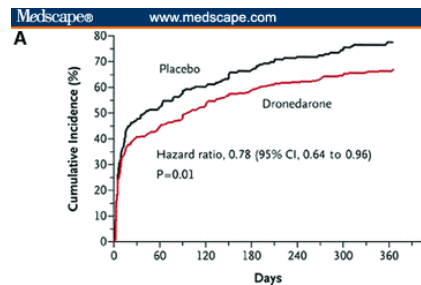
3_2

- The European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedarone for the Maintenance of Sinus Rhythm **(EURIDIS)**
- American-Australian-African Trial with Dronedarone in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm **(ADONIS)** trials
- Excluidos
 - CF III e IV
 - Insuficiência renal



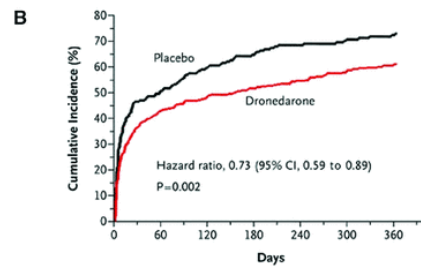
EURIDIS + ADONIS

- 50% HAS
- 25% coronariopatia
- 20% ICC
- Utilizou monitorização transtelefonica
- Seguimento por até 1 ano
- Moderado efeito no controle da FC



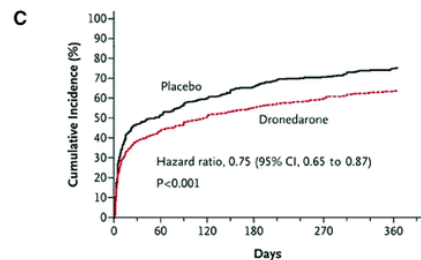
No. at Risk

Placebo	201	106	96	79	66	54	41
Dronedarone	411	239	222	189	164	145	125



No. at Risk

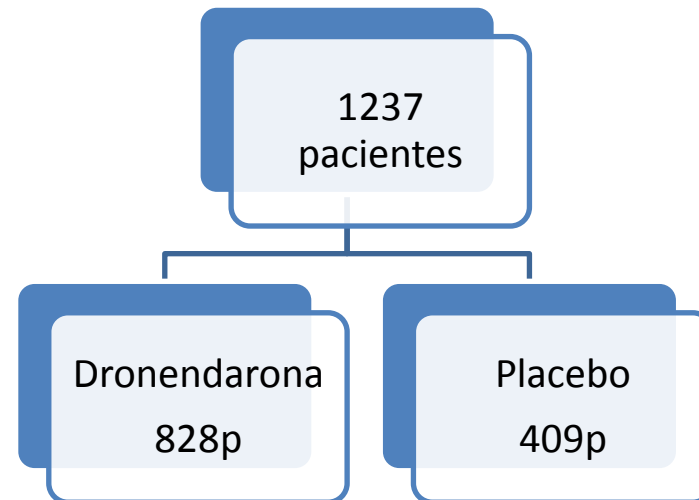
Placebo	208	105	96	77	67	58	49
Dronedarone	417	260	228	200	183	162	137



No. at Risk

Placebo	409	192	156	133	112	90
Dronedarone	828	450	389	347	307	262

Source: Curr Opin Rheumatol © 2008 Lippincott Williams & Wilkins



($p < 0.0005$).

EURIDIS + ADONIS

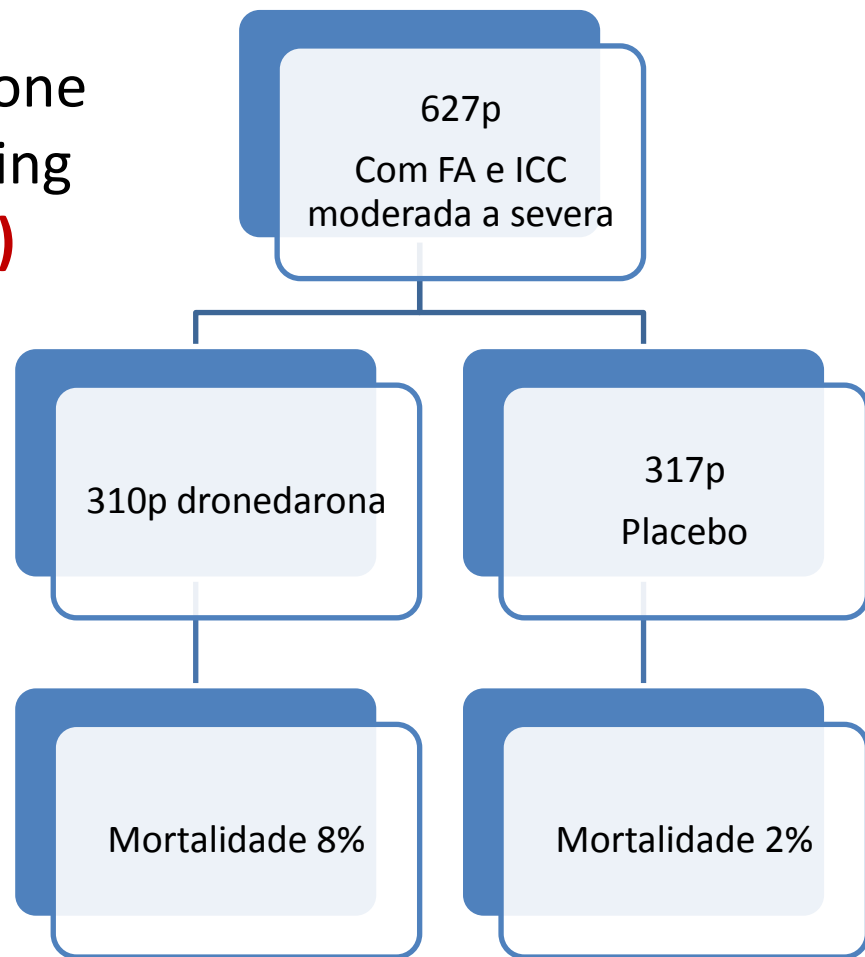
Event	Treatment Group		P-Value [†]
	Dronedarone (N = 828)	Placebo (N = 409)	
Death - no. (%)			
Any cause	8 (1.0)	3 (0.7)	1.00
Sudden death	4 (0.5)	1 (0.2)	1.00
Stroke - no. (%) [‡]	4 (0.5)	3 (0.7)	0.69
Pulmonary event - no. (%) [§]			
Cough	19 (2.3)	7 (1.7)	0.67
Dyspnea	27 (3.3)	15 (3.7)	0.74
Endocrine event - no./total no. (%)			
Hyperthyroidism	67/801 (8.4)	56/396 (14.1)	0.002
Hypothyroidism	44/801 (5.5)	14/396 (3.5)	0.15
Cardiac event - no. (%)			
Bradycardia or conduction block			
Any event	22 (2.7)	8 (2.0)	0.56
Serious event	8 (1.0)	3 (0.7)	1.00
Heart failure or shock ^{**}			
Any event	20 (2.4)	4 (1.0)	0.12
Serious event	13 (1.6)	3 (0.7)	0.29
Ventricular arrhythmia ^{††}	6 (0.7)	2 (0.5)	1.00

Efficacy and Safety of Dronedarone for the Control of Ventricular Rate During Atrial Fibrillation **(ERATO)** study

	Dronedarone 800 mg N = 85	Placebo N = 89
Mean heart rate bpm (SEM) at baseline	86.5 (1.5)	90.6 (1.4)
Mean heart rate bpm (SEM) at day 14	76.2 (1.4)	90.2 (1.5)
Mean change* (95% CI)† from baseline	-11.0 (-13.5; -8.5)	0.7 (-1.9; 3.3)
Mean treatment effect* (95% CI)†	-11.7 (-14.8; -8.5); P = 22 × 10 ⁻¹⁴	
Maximal exercise		
Mean heart rate bpm (SEM) at baseline	152.6 (2.9)	162.4 (3.6)
Mean heart rate bpm (SEM) at day 14	129.7 (3.1)	159.6 (3.7)
Mean change* (95% CI) from baseline	-27.4 (-32.5; -22.3)	-2.9 (-8.0; 2.3)
Mean treatment effect* (95% CI)	-24.5 (-30.8; -18.3); P = 1 × 10 ⁻¹²	

Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate-to-Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease (**ANDROMEDA**) study

- seguimento médio 2 meses
- Mortalidade
 - Motivos necessidade de diminuir medicações para ICC
 - Ausencia de casos de TDP



($p < 0.0005$).

ATHENA - Dronedarona

Assess the Efficacy of
Dronedarone for the Prevention
of Cardiovascular Hospitalization
or Death from Any Cause in
Patients with Atrial
Fibrillation/Atrial Flutter
(ATHENA)

- 4628 pacientes randomizados
 - Dronedarona 400mg 2x
 - Placebo
- Seguimento 12 meses
- End point primário
 - Morte CV todas as causas
 - Hospitalização CV

ATHENA - Dronedarona

Assess the Efficacy of
Dronedarone for the Prevention
of Cardiovascular Hospitalization
or Death from Any Cause in
Patients with Atrial
Fibrillation/Atrial Flutter
(ATHENA)

Maioria das ICC – CF II

DIONYSOS trial (Efficacy and Safety of Dronedarone vs Amiodarone for the maintenance of Sinus Rhythm in Patients with AF).

- Incluídos
 - Maiores que 70 anos
 - HAS ou AVC
 - Diabetes
 - Aumento do átrio
 - FE <40%
- Excluídos
 - EAP ou choque até 12 horas randomização
 - Classe funcional IV
 - Revascularização até 4 semanas antes

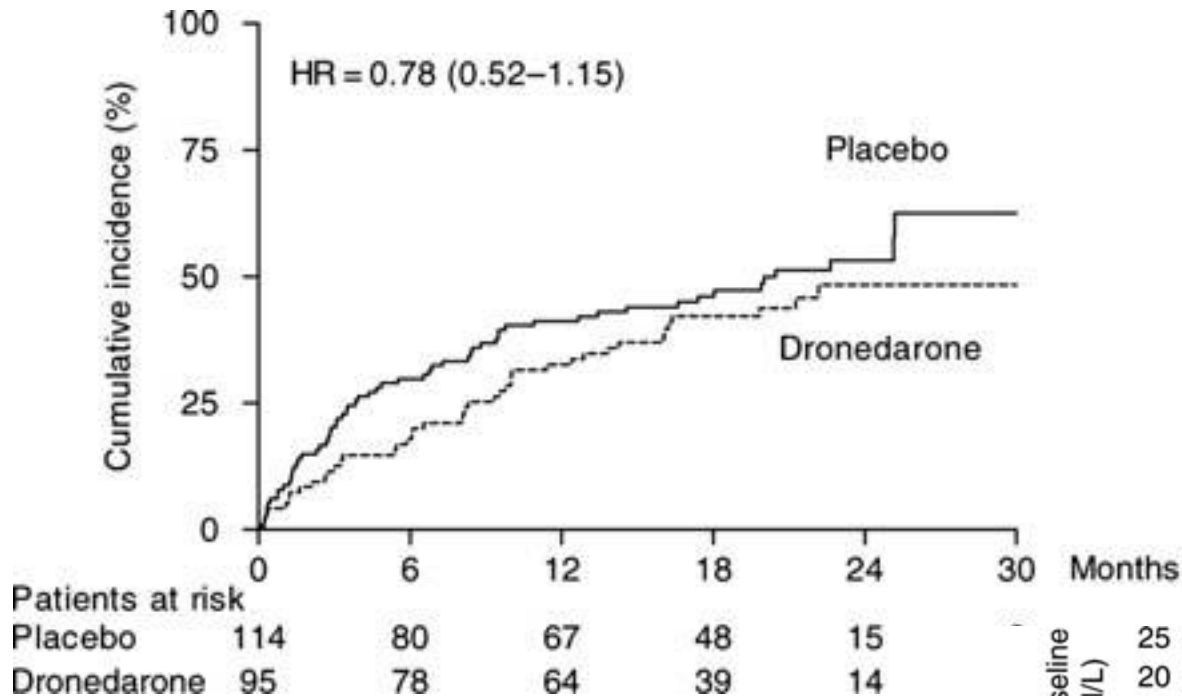
ATHENA - Dronedarona

End point	Hazard ratio	p
Time to first CV hospitalization or death from any cause*	0.76	<0.001
All-cause mortality	0.84	NS
CV mortality	0.71	0.034
CV hospitalization	0.75	<0.001
Death from cardiac arrhythmia	0.55	0.01
Cardiac nonarrhythmic death	0.95	NS

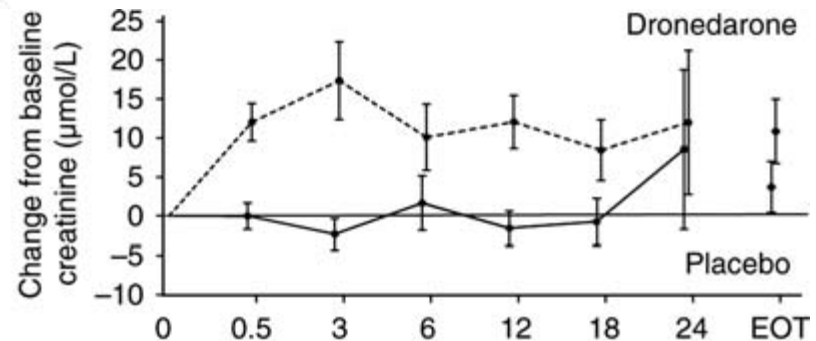
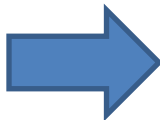
*Primary end point

Assess the Efficacy of Dronedarone for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter (**ATHENA**)

ATHENA – Interação CV



Níveis de creatinina



Patients at risk								
Placebo	113	103	98	93	82	63	30	112
Dronedarone	95	83	78	67	55	39	16	90

ATHENA - Dronedarona

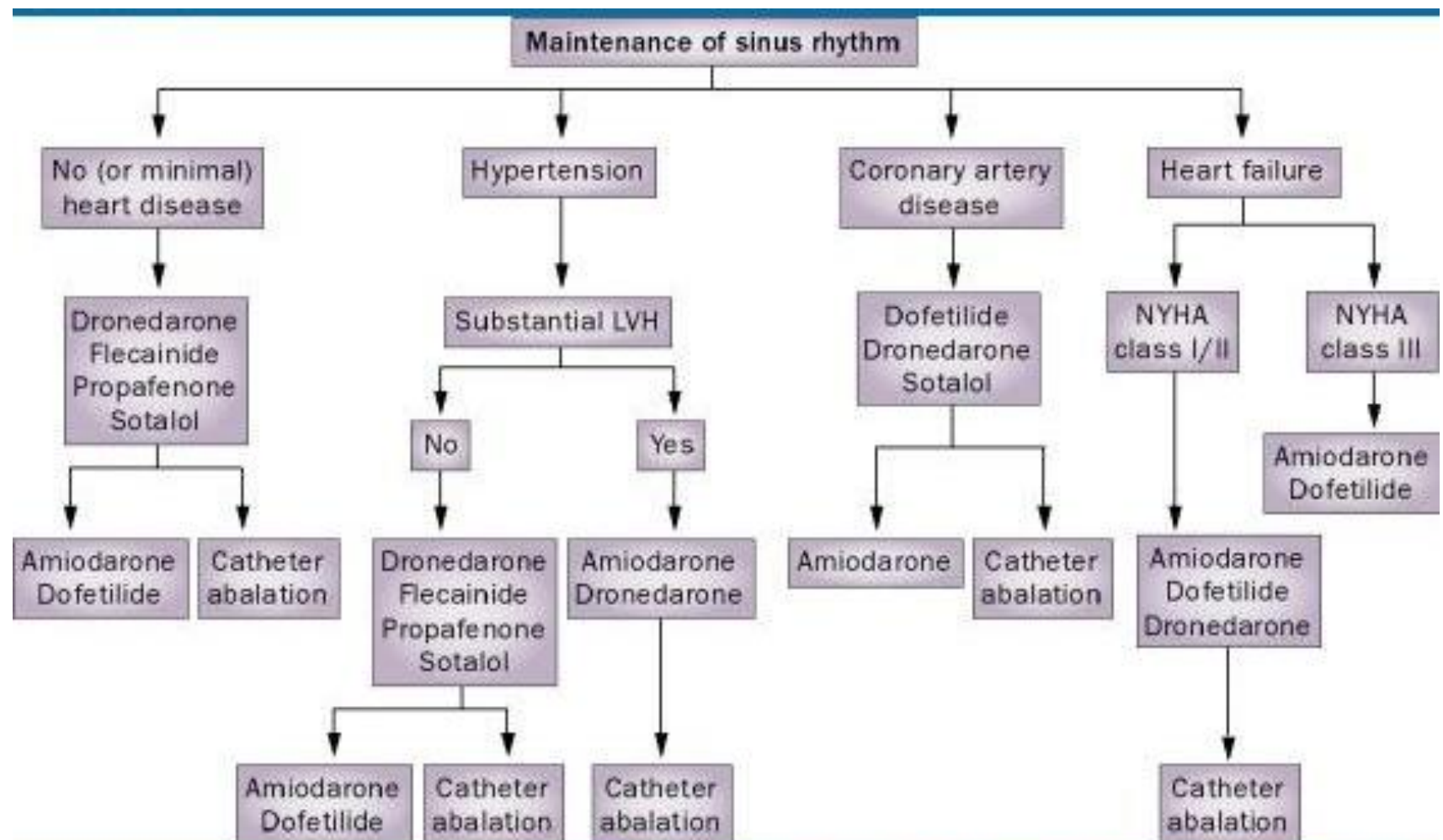
Efeito colateral	Grupo Dronedarona	Grupo Placebo	Significância estatística
Gastrointestinal	26%	22%	-
Desordens cutâneas	10%	8%	-
Piora da função renal	4,7%	1%	+

Diminuição da eliminação tubular de creatinina

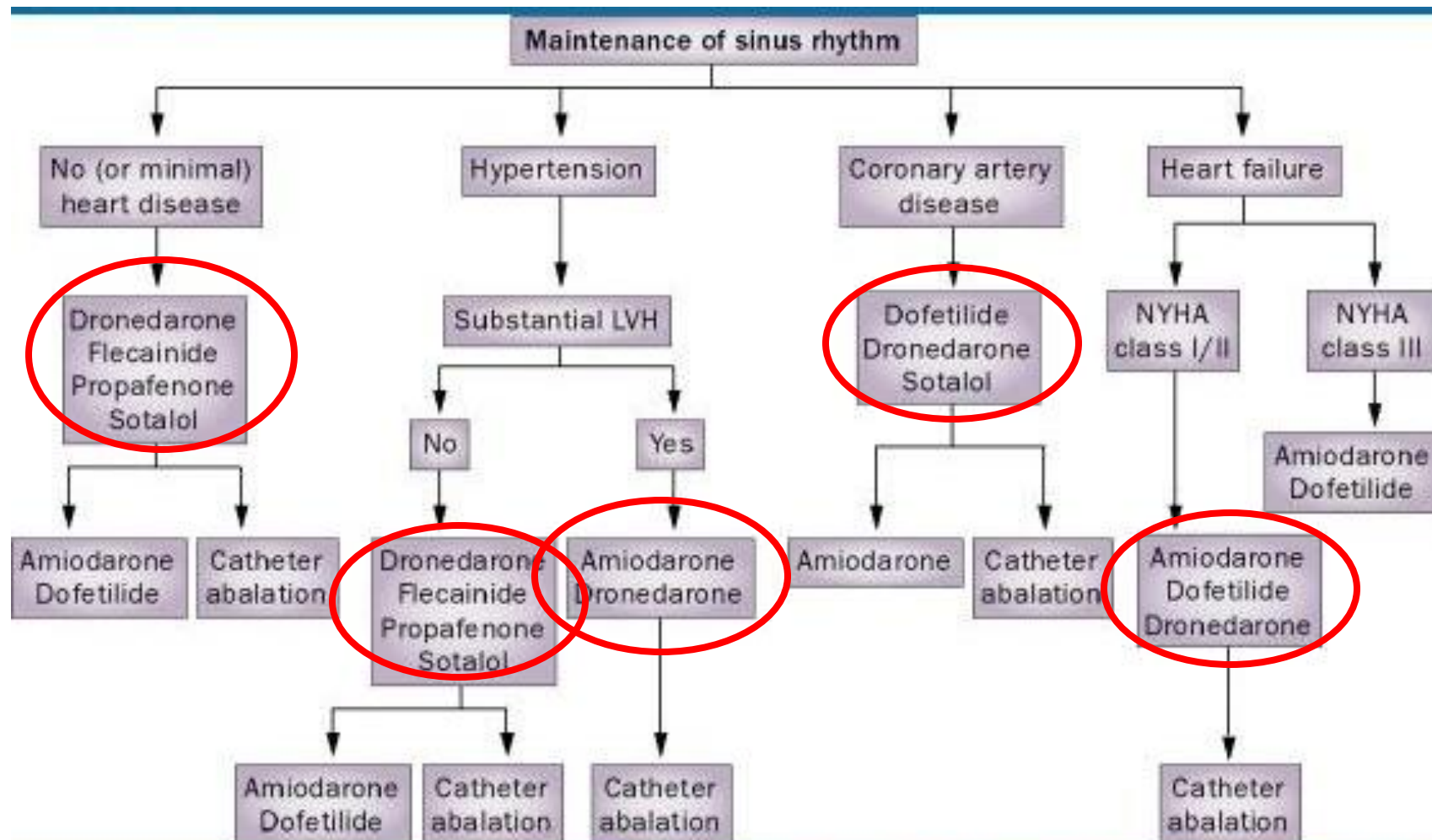
Efeito proarritmico semelhante

Descontinuação semelhante

Assess the Efficacy of Dronedarone for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter (**ATHENA**)

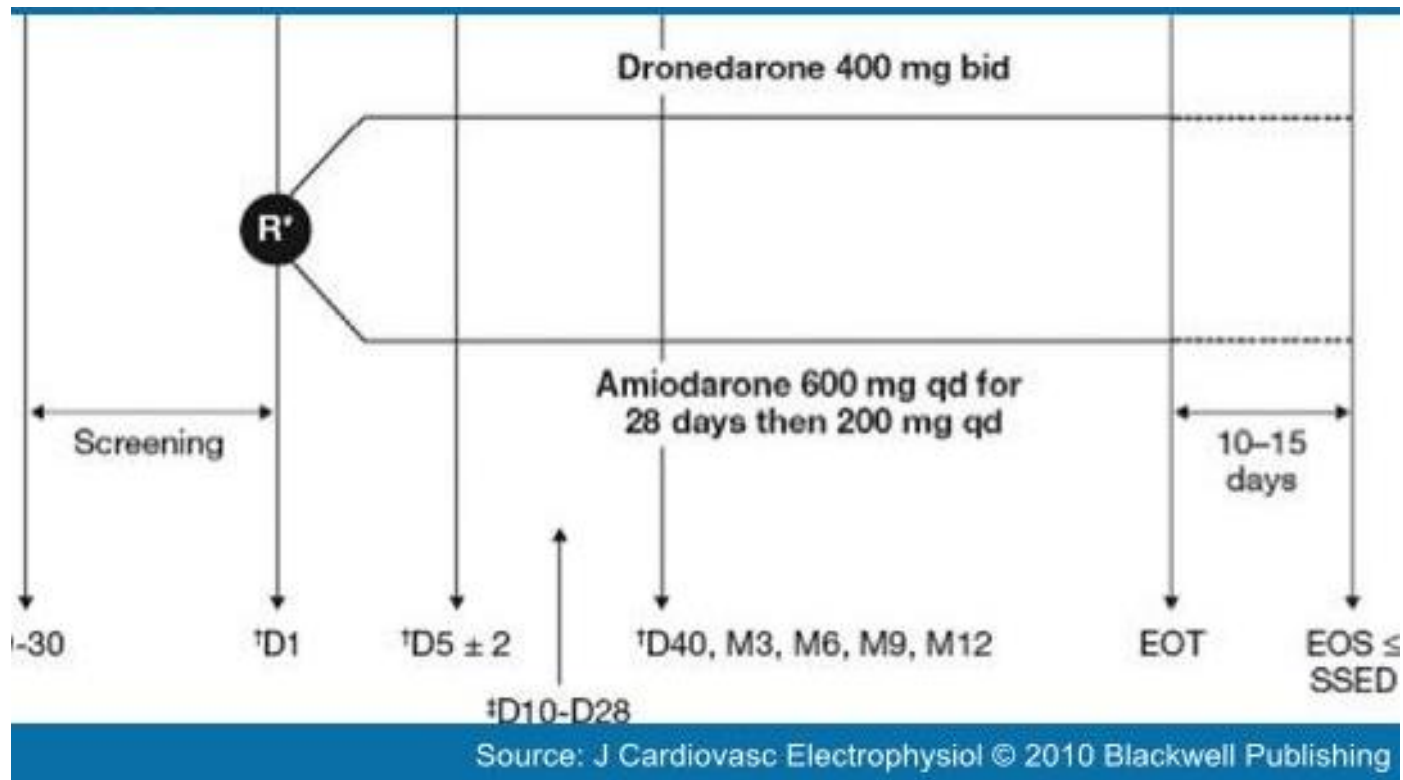


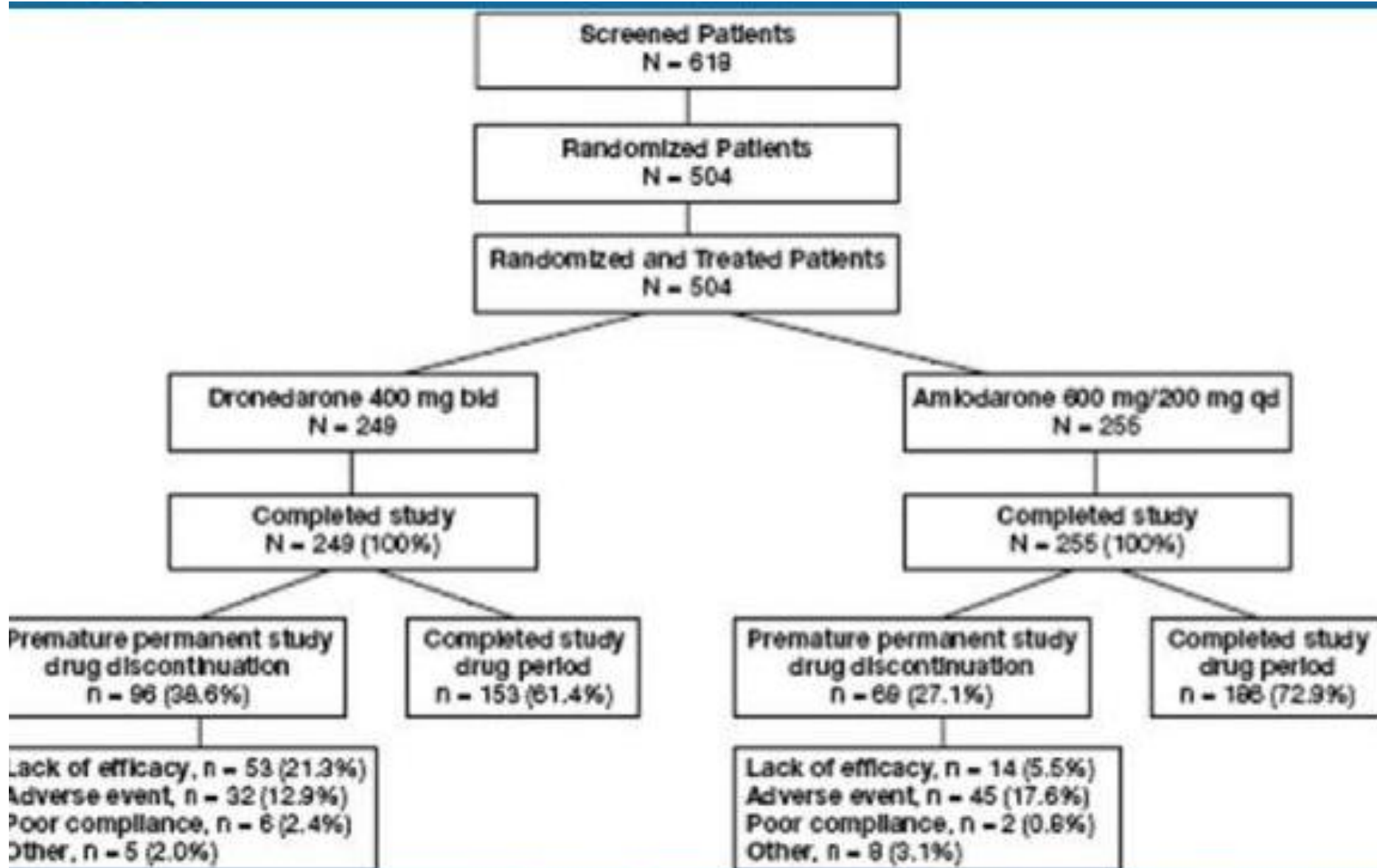
Source: Nat Rev Cardiovasc Med © 2010 Nature Publishing Group

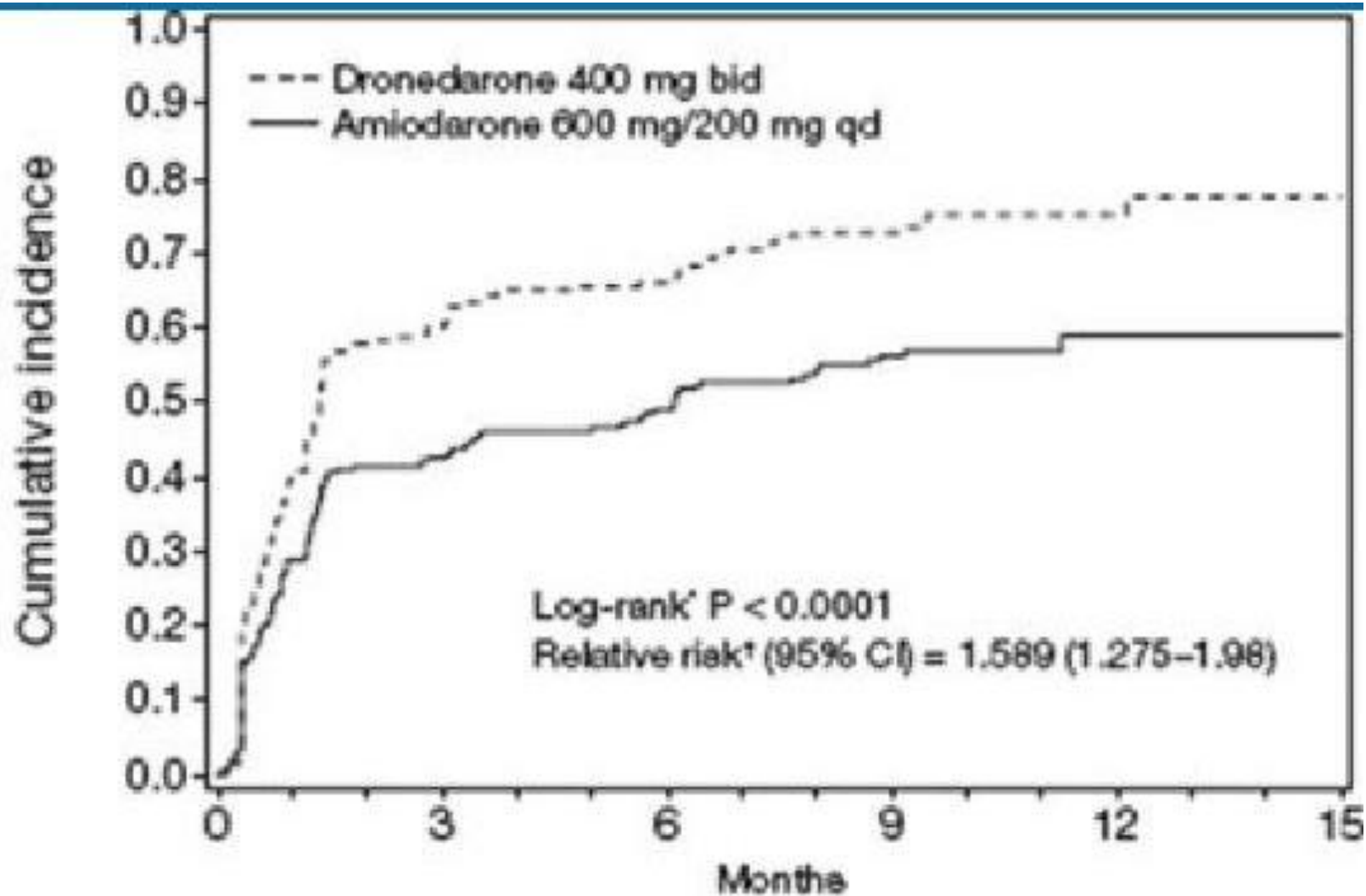


Source: Nat Rev Cardiovasc Med © 2010 Nature Publishing Group

A Short-term, Randomized, Double-Blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: The DIONYSOS Study







Patients at risk:

Dronedarone	249	99	84	40	12	0
Amlodarone	255	146	126	61	13	0



sac@arritmiaonline.com.br



Seção Médica de Eletrofisiologia Clínica e Arritmias Cardíacas
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Aula disponível no site!!!

www.arritmiaonline.com.br

