

ARTIGO ORIGINAL

Spray nasal etripamil para reversão rápida de taquicardia supraventricular para ritmo sinusal



Bruce S. Stambler, MD,^a Paul Dorian, MD,^b Philip T. Sager, MD,^c Douglas Wight, MSC,^d Philippe Douville, PHD,^d Diane Potvin, MSC,^e Pirouz Shamszad, MD,^f Ronald J. Haberman, MD,^g Richard S. Kuk, MD,^h Dhanunjaya R. Lakkireddy, MD,ⁱ Jose M. Teixeira, MD,^j Kenneth C. Bilchick, MD,^k Roger S. Damle, MD,^l Robert C. Bernstein, MD,^m Wilson W. Lam, MD,ⁿ Gearoid O'Neill, MD,^o Peter A. Noseworthy, MD,^p Kalpathi L. Venkatachalam, MD,^q Benoit Coutu, MD,^r Blandine Mondésert, MD,^s Francis Plat, MD^d

RESUMO

CONTEXTO Não há medicamento não parenteral para a terminação rápida de taquicardia paroxística supraventricular.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do *spray* nasal etripamil, um bloqueador dos canais de cálcio de curta duração, para a terminação rápida de taquicardia supraventricular (TSV).

MÉTODOS Esta pesquisa de fase 2 foi realizada durante um estudo eletrofisiológico em pacientes com TSV previamente documentada, que foram induzidos em TSV antes de serem submetidos a ablação por cateter. Pacientes em TSV sustentada por 5 minutos receberam placebo ou 1 de 4 doses do composto ativo. O desfecho primário foi a taxa de reversão de TSV dentro de 15 minutos da administração do medicamento do estudo. Os desfechos secundários incluíram tempo para reversão e eventos adversos.

RESULTADOS Cento e quatro pacientes foram medicados. As taxas de reversão de TSV para ritmo sinusal foram de 65 a 95% nos grupos de *spray* nasal etripamil e de 35% no grupo placebo; as diferenças foram estatisticamente significativas (teste do qui-quadrado de Pearson) nos grupos com as 3 maiores doses do composto ativo em comparação ao placebo. Em pacientes que reverteram, o tempo médio para reversão com etripamil foi <3 minutos. Os eventos adversos foram, em sua maioria, relacionados à via de administração intranasal ou irritação local. As reduções na pressão arterial ocorreram predominantemente na maior dose de etripamil.

CONCLUSÕES O *spray* nasal etripamil terminou rapidamente a TSV induzida com uma alta taxa de reversão. Os resultados de segurança e eficácia deste estudo oferecem uma orientação para a seleção da dose de etripamil em estudos futuros envolvendo autoadministração deste novo bloqueador intranasal dos canais de cálcio, em um cenário real para a terminação de TSV. [Efficacy and Safety of Intranasal MSP-2017 (Etripamil) for the Conversion of PSVT to Sinus Rhythm (NODE-1); NCT02296190] (J Am Coll Cardiol 2018;72:489-97) © 2018 Milestone Pharmaceuticals inc. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aPiedmont Heart Institute, Atlanta, Georgia; ^bUniversity of Toronto & St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canadá; ^cStanford University, Palo Alto, Califórnia, EUA; ^dMilestone Pharmaceuticals, Montreal St-Laurent, Quebec, Canadá; ^eExcelsus Statistics, Montreal, Quebec, Canadá; ^fMedpace, Cincinnati, Ohio, EUA; ^gTop Line Pharma Contracting, Scottsdale, Arizona, EUA; ^hCentra Streeboobants Cardiovascular Center, Lynchburg, Virginia, EUA; ⁱUniversity of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, EUA; ^jBlack Hills Cardiovascular Research, Rapid City, South Dakota, EUA; ^kUniversity of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia, EUA; ^lSouth Denver Cardiology Associates, Littleton, Colorado, EUA; ^mSentara Norfolk General Hospital, Norfolk, Virginia, EUA; ⁿBaylor St. Luke's Medical Center, Houston, Texas, EUA; ^oGeneral Hospital, Sacramento, California, EUA; ^pMayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; ^qMayo Clinic at Jacksonville, Jacksonville, Florida, EUA; ^rHotel-Dieu Recherche Cardiologie, Montreal, Quebec, Canadá; ^sMontreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canadá.

Esta pesquisa foi financiada pela Milestone Pharmaceuticals e não recebeu financiamento específico de agências de financiamento nem do setor público nem de organizações sem fins lucrativos. Drs. Dorian e Sager receberam honorários da Milestone Pharmaceuticals. Drs. Plat e Douville e Sr. Wight receberam salários da Milestone Pharmaceuticals. Sra. Potvin, Dr. Shamszad e Dr. Haberman receberam salários de empresas que prestam serviços à Milestone Pharmaceuticals. Dr. Lam recebeu pagamentos da Milestone Pharmaceuticals como investigador do estudo. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 12 de dezembro de 2017; artigo revisado recebido em 26 de abril de 2018, aceito em 30 de abril de 2018.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****IC** = intervalo de confiança**PAS** = pressão arterial sistólica**RC** = razão de chances**TRAV** = taquicardia reciprocante
atrioventricular**TSV** = taquicardia
supraventricular**VI** = via intravenosa

Atualmente, não há medicamento não parenteral de curta duração disponível para a terminação aguda de taquicardia supraventricular (TSV) que possa ser autoadministrado. Tal medicamento ofereceria aos indivíduos a capacidade de terminar rapidamente os episódios de TSV, sem a necessidade de visitar um serviço de saúde.

O etripamil (Milestone Pharmaceuticals, Montreal St.-Laurent, Quebec, Canadá) é um bloqueador dos canais de cálcio do tipo L de curta duração, de ação rápida, concebido para administração intranasal. Foi formulado como um *spray* nasal para autoadministração por pacientes com recorrências de TSV. Ele tem um alto potencial e uma primeira meia-vida curta de cerca de 20 minutos. Como outros bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, o etripamil retarda a condução nodal atrioventricular e prolonga os períodos refratários nodais atrioventriculares pela inibição do influxo de íons de cálcio através dos canais lentos de cálcio nas células do nó atrioventricular. Um ensaio clínico de fase 1 em voluntários saudáveis demonstrou que a administração intranasal de etripamil foi bem tolerada e causou uma prolongação do intervalo PR conforme a dose, indicativo do efeito farmacológico desejado na condução nodal atrioventricular. Não foi observada prolongação de QRS ou intervalo QR com correção de Fredericia.

O NODE-1 [Efficacy and Safety of Intranasal MSP-2017 (Etripamil) for the Conversion of PSVT to Sinus Rhythm] foi um estudo de fase 2 concebido para demonstrar a superioridade do etripamil com relação ao placebo para terminação aguda de TSV no estudo eletrofisiológico, avaliar a segurança do etripamil e identificar a(s) dose(s) a ser(em) testada(s) em futuros estudos de fase 3 conduzidos fora do ambiente hospitalar.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO E PACIENTES. O NODE-1 (NCT02296190) foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose, concebido para avaliar os efeitos do spray nasal etripamil em pacientes do sexo masculino e feminino, com 18 anos de idade ou mais e com histórico documentado de TSV, que estavam agendados para realização de estudos eletrofisiológicos antes da ablação planejada por cateter. Os critérios de exclusão foram histórico de reação adversa ao verapamil por via intravenosa (VI), uma condição significativa ou crônica de cavidade nasal que interferisse na administração intranasal do medicamento, pressão arterial sistólica (PAS) <100 mmHg ou pressão arterial diastólica <50 mmHg na triagem ou na consulta de tratamento, histórico ou evidência

de insuficiência cardíaca congestiva (exceto classe funcional I da New York Heart Association) ou edema pulmonar, um intervalo QT prolongado com correção Bazett (>455 ms), pré-excitação ventricular, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, gravidez, aleitamento materno, recusa em usar uma forma aceitável de anticoncepção, uso concomitante de certos medicamentos (por exemplo, digoxina, medicamento antiarrítmico de classe I a IV) e documentação de uma arritmia que não seja TSV.

Este estudo foi conduzido de acordo com a Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano e diretrizes de Boas Práticas Clínicas. Todos os centros obtiveram aprovação do comitê de ética ou do Conselho de Revisão Institucional, e procedimentos específicos de estudo não foram conduzidos até que o consentimento informado fosse obtido do paciente. Uma lista completa dos centros e investigadores principais do estudo está disponível no [Apêndice On-line](#).

RANDOMIZAÇÃO. Durante uma consulta pré-estudo, os pacientes foram alocados randomicamente a um dos cinco grupos de estudo na proporção 1:1:1:1:1 através de um sistema de resposta *web* interativo: placebo ou etripamil de 35, 70, 105 ou 140 mg.

COLETA DE DADOS BÁSIS DO ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO. Antes da tentativa de indução de TSV, os sinais vitais, que consistiram em pressão arterial e frequência cardíaca, foram registrados, e foi obtida uma faixa de ritmo de superfície contínua. Os sinais vitais basais foram as médias das medidas obtidas 10 e 20 minutos antes da indução de TSV, e os sinais vitais de tempo 0 foram as médias das medidas durante TSV entre 5 e 0 minutos antes da administração do medicamento do estudo. A sedação poderia ser oferecida durante o estudo via administração única ou múltipla com doses minimamente necessárias de benzodiazepinas e/ou entorpecentes, a critério do investigador, mas um medicamento contínuo sedativo, analgésico ou anestésico inalado não foi permitido até 30 minutos depois da administração do medicamento do estudo.

INDUÇÃO DE TSV. A tentativa de indução de TSV foi obtida por meio de métodos de estimulação padrão e de estimulação programada. Se a TSV não pudesse ser induzida após um número razoável de tentativas, ou pudesse ser induzida, mas não sustentada por 5 minutos, isoproterenol por VI era infundido a uma taxa de 1 µg/min, e tentativas para induzir TSV foram repetidas. Se a indução de TSV não obtivesse sucesso com isoproterenol 1 µg/min, a taxa de infusão poderia ser aumentada. Se o isoproterenol fosse utilizado, uma faixa de ritmo de superfície era coletada quando a frequência cardíaca

estivesse estabilizada. Se a indução fosse obtida com isoproterenol, a infusão era continuada a 1 µg/min por 5 min de TSV sustentada e continuada por 15 min após a administração do medicamento do estudo ou até o término da TSV, o que ocorresse primeiro.

ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO DO ESTUDO.

Após um mínimo de 5 min de TSV sustentada, a equipe do estudo eletrofisiológico administrou o medicamento do estudo ao paciente utilizando 4 dispositivos de spray preenchidos de dose única Aptar Pharma em narinas alternadas, por 30 s ou menos. Cada dispositivo administrou 100 µl de placebo ou 35 mg de etripamil. A combinação apropriada de 4 dispositivos contendo o composto ativo ou placebo foi utilizada para administrar a dose randômica atribuída de etripamil (0, 35, 70, 105 ou 140 mg). Os dispositivos foram preenchidos, embalados em conjuntos de medicamentos e administrados em ordem específica, com sprays de etripamil entregues antes dos sprays contendo o placebo.

AVALIAÇÕES APÓS A ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO DE ESTUDO.

Começando no tempo 0, os sinais vitais foram registrados a cada 2 min por 30 min, e o ritmo cardíaco foi continuamente monitorado. Uma reversão bem-sucedida foi definida como reversão de TSV para ritmo sinusal que durasse pelo menos 30 s dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo. Para pacientes que não reverteram dentro de 15 minutos após a administração do medicamento do estudo, a TSV foi terminada por técnicas de estimulação intracardíaca padrão. As faixas de ritmo de superfície foram coletadas de todos os pacientes no momento da reversão e 15 min após a administração do medicamento do estudo. A qualquer momento além dos 30 min após a administração do medicamento do estudo, a ablação programada do paciente (fora do escopo deste estudo) poderia ser realizada, a critério do médico responsável.

PROCEDIMENTOS DE SEGUIMENTO. De 12 h a 5 dias após o procedimento, foram realizados exame físico, avaliação de sinais vitais, eletrocardiografia de 12 derivações e análise clínica laboratorial. Eventos adversos e medicamentos concomitantes foram registrados.

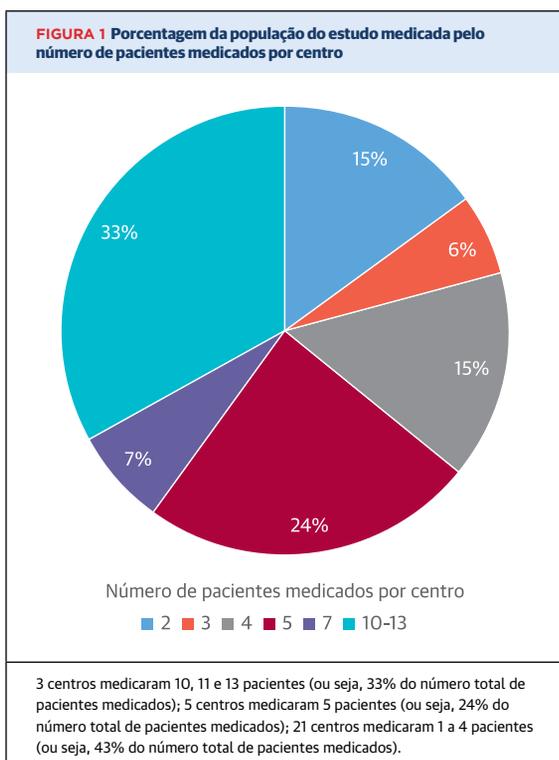
MÉTODOS ESTATÍSTICOS. As análises de eficácia foram realizadas em pacientes randomizados, que tiveram a TSV induzida e sustentada por 5 min, receberam o medicamento do estudo e concluíram a avaliação da reversão para ritmo sinusal (isto é, a população avaliável). As análises de segurança foram baseadas em todos os pacientes randomizados que tiveram TSV induzida e receberam o medicamento do estudo.

Determinação do tamanho amostral. Era esperado que houvesse uma diferença de 50% na reversão de TSV entre pacientes que receberam placebo e qualquer dose

de etripamil dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo (isto é, 30% para placebo, 80% para etripamil). Considerando um teste bilateral com uma taxa de erro tipo I de $\alpha = 0,05$, 20 pacientes por grupo forneceram 84% de poder utilizando o teste exato de Fisher. Portanto, o tamanho amostral de pelo menos 100 pacientes avaliáveis (isto é, pelo menos 20 pacientes avaliáveis por grupo) foi considerado apropriado para cumprir os objetivos do estudo.

Análises estatísticas. O desfecho primário de eficácia foi a taxa de reversão bem-sucedida de TSV para ritmo sinusal com duração de pelo menos 30 s dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo. A análise primária de eficácia foi realizada com o teste exato de Fisher para comparar a taxa de reversão entre cada grupo de etripamil e o grupo placebo. Para controlar a taxa de erro tipo I de $\alpha = 0,05$, um procedimento hierárquico foi utilizado para o teste de hipóteses. Inicialmente, a hierarquia comparou a taxa de reversão na dose mais alta de etripamil (140 mg) em comparação ao placebo; se essa comparação resultasse em um valor de $p < 0,05$, a próxima dose mais alta de etripamil (105 mg) era comparada ao placebo. Essas comparações continuaram de forma gradual até que todas as doses fossem testadas ou uma comparação chegasse a um valor p de $\geq 0,05$; neste caso, todas as doses antes dessa comparação foram consideradas como tendo taxas de reversão estatisticamente significativas em relação ao placebo. Um teste bilateral com significância de 0,05 foi usado para cada comparação. A razão de chances (RC), o intervalo de confiança (IC) de 95% e o valor de p para a RC foram calculados e tabulados para cada comparação de tratamento em pares.

As taxas de reversão foram analisadas utilizando um teste Cochran-Mantel-Haenszel e estratificadas por isoproterenol para testar uma associação entre tratamento e taxa de reversão. Análises de eficácia secundárias e exploratórias foram realizadas da seguinte forma: 1) o teste Cochran-Armitage para tendência foi utilizado para avaliar a presença de uma associação entre taxa de reversão e os grupos de dose de etripamil; 2) a relação de dose-resposta (reversão de porcentagem no tempo 15) foi avaliada utilizando um modelo linear generalizado com ligação logit e distribuição binomial; 3) tempo para reversão foi resumido para pacientes cuja TSV foi revertida com sucesso para ritmo sinusal após a administração do medicamento do estudo. A distribuição dos tempos de reversão do início do tratamento para terminação de TSV e reversão para ritmo sinusal durante o período de 15 minutos de observação foi estimada com o método Kaplan-Meier. Os pacientes que não reverteram dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo foram removidos naquele momento. Em uma análise *post hoc*, a razão de risco e o IC 95% foram baseados em um



modelo de regressão de risco proporcional de Cox com tratamento como um fator; 4) o teste de interação entre etripamil e isoproterenol foi conduzido em um modelo de análise de covariância.

Dados de segurança contínuos são resumidos com estatística descritiva. Dados de segurança discretos são resumidos com contagens de frequência.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES. No total, 199 pacientes foram randomizados para o estudo duplo-cego; 95 pacientes saíram antes da dosagem: 70 por incapacidade de induzir ($n = 42$) ou sustentar ($n = 28$) TSV, 5 com base no critério do médico, 1 não deu seguimento, 1 devido à retirada do consentimento e 18 por outras razões. Um total de 104 pacientes tiveram TSV induzida e susten-

tada por ≥ 5 min e receberam a dose do medicamento do estudo. A mediana de idade foi de 55,0 anos (média de 52,2; variação: 19 a 85 anos), e a mediana do índice de massa corporal foi de 28,57 kg/m² (média de 29,35 kg/m²; intervalo: 19,0 a 64,1 kg/m²). No geral, houve mais pacientes do sexo feminino do que do sexo masculino [$n = 59$ (56,7%) em comparação a $n = 45$ (43,3%), respectivamente]. As raças predominantes foram branca (80,8%) e negra ou afroamericanas (12,5%). Não houve desequilíbrios nas características basais entre os 5 grupos de tratamento. O isoproterenol foi administrado a 46,2% dos pacientes. A frequência cardíaca média no TSV no tempo 0 foi de 177 batimentos/min no grupo placebo e 168, 173, 180 e 155 batimentos/min nos grupos etripamil 35, 70, 105 e 140 mg, respectivamente. O mecanismo da TSV induzida foi taquicardia por reentrada no nó atrioventricular em 87% dos pacientes. No total, 29 centros administraram o medicamento aos pacientes. Vinte e seis centros medicaram entre 1 e 5 pacientes, e 3 centros medicaram entre 10 e 13 pacientes (ou seja, 33% da população do estudo). A porcentagem de pacientes medicados pelo número de pacientes por centro é exibida na Figura 1.

EFICÁCIA. Taxas de reversão de TSV para ritmo sinusal. Dos 104 pacientes na população avaliável, 20 receberam etripamil 35 mg, 23 receberam 70 mg, 20 receberam 105 mg, 21 receberam 140 mg e 20 receberam placebo. As porcentagens de pacientes nos quais a TSV reverteu para ritmo sinusal dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo e nos quais o ritmo sinusal foi mantido por pelo menos 30 s (desfecho primário de eficácia) foram 35%, 65%, 87%, 75% e 95% no grupo placebo e nos grupos de etripamil 35, 70, 105 e 140 mg, respectivamente (Tabela 1).

Aplicando uma hierarquia pré-especificada para determinar a significância, as três doses mais altas de etripamil de 140, 105 e 70 mg demonstraram taxas de reversão estatisticamente significativas em comparação ao placebo, com respectivas diferenças nas taxas de reversão do placebo de 60% (RC: 37,14; IC 95%: 3,84 a 1.654,17; $p < 0,0001$), 40% (RC: 5,57; IC 95%: 1,19 a 27,63; $p = 0,0248$) e 52% (RC: 12,38; IC 95%: 2,28 a 82,26; $p = 0,0006$). Houve uma tendência estatisticamente significativa entre o tratamento com etripamil e reversão para ritmo sinusal ($p < 0,0001$, teste de Cochran-Armitage). Um modelo dose-resposta de eficácia máxima ajusta-se melhor à relação dose-resposta; a taxa de reversão aumentou com a dose com um declive acentuado até 70 mg e atingiu um patamar em doses mais altas (Figura 2).

No geral, não foram observadas diferenças nas taxas de reversão com base na administração ou falta de administração de isoproterenol.

Tempo para reversão de TSV para ritmo sinusal. Para as 3 doses de etripamil com taxas de reversão

TABELA 1 Resumo da reversão de taquicardia supraventricular sustentada e induzida para ritmo sinusal dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo

	Placebo (n = 20)	Etripamil 35 mg (n = 20)	Etripamil 70 mg (n = 23)	Etripamil 105 mg (n = 20)	Etripamil 140 mg (n = 21)
Pacientes revertidos para ritmo sinusal	7 (35)	13 (65)	20 (87)	15 (75)	20 (95)
Valor de p (em relação ao placebo), teste exato de Fisher		0,1128	0,0006	0,0248	<0,0001
Valores correspondem a n (%).					

estatisticamente significativas em comparação com o placebo (70, 105 e 140 mg), o tempo em que 50% dos pacientes revertidos foi <3 min, com o menor tempo no grupo etripamil 140 mg (1,8 min). Como apenas 35% dos pacientes reverteram para ritmo sinusal dentro de 15 minutos no grupo placebo, o tempo em que 50% dos pacientes reverteram não pode ser determinado.

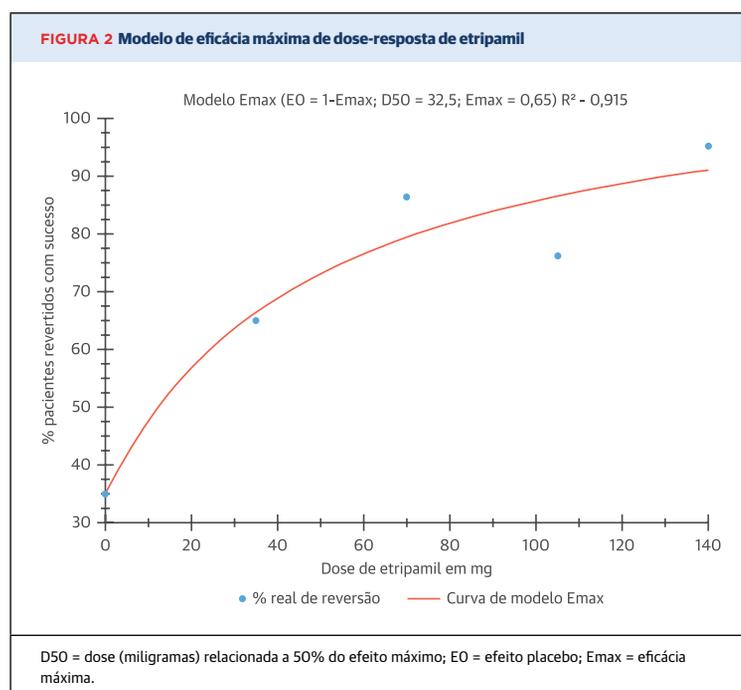
A distribuição do tempo para reversão para cada paciente é relatada como um gráfico de Kaplan-Meier (Figura 3). Os pacientes que não reverteram dentro de 15 minutos após a administração do medicamento do estudo foram removidos em 15 minutos. Com base em um modelo de regressão de risco proporcional de Cox com tratamento como fator, as 3 doses mais altas de etripamil de 140, 105 e 70 mg demonstraram um tempo estatisticamente significativo menor para a reversão em comparação com o placebo (Tabela 2).

SEGURANÇA. Pelo menos um evento adverso, por paciente, considerado relacionado ao medicamento do estudo, de acordo com a avaliação do investigador, foi reportado em 17 pacientes (85,0%) no grupo etripamil 35 mg, 18 (78,3%) no grupo 70 mg, 15 (75,0%) no grupo 105 mg, 20 (95,2%) no grupo 140 mg e 4 (20,0%) no grupo placebo. A incidência de eventos adversos não foi dependente da dose.

A maioria dos eventos adversos foi leve (44,2%) ou moderada (24,0%) entre todos os grupos de tratamento. Um total de 3 eventos adversos graves foi considerado possivelmente relacionado ao etripamil. Um paciente que recebeu 35 mg teve rubor facial, falta de ar e desconforto no peito; 1 paciente que recebeu 105 mg teve náusea e vômito; e 1 paciente que recebeu 105 mg apresentou um evento adverso sério de tosse. Não houve eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo ou morte.

Os eventos adversos que ocorreram com uma incidência >10% em qualquer grupo etripamil e ≥10% no grupo placebo foram desconforto nasal, congestão nasal, dor orofaríngea, rinorreia, tosse, disgeusia, aumento de lacrimejamento, vômitos e náusea. Um paciente teve um episódio de bloqueio atrioventricular de segundo grau com hipotensão iniciada 5 minutos após a reversão para ritmo sinusal, imediatamente após a administração de etripamil 140 mg, que foi resolvido após 43 minutos, e a ablação foi realizada posteriormente.

Os sinais vitais foram registrados antes da indução à TSV e a cada 2 minutos por 30 minutos após a administração do medicamento do estudo. A PAS média diminuiu desde as medições basais (20 e 10 min antes da indução da TSV) até as medições feitas durante a TSV antes da administração do medicamento do estudo (tempo 0). Comparadas aos valores basais antes da indução da TSV, as medidas de PAS registradas de 2 a 16 min após a admi-

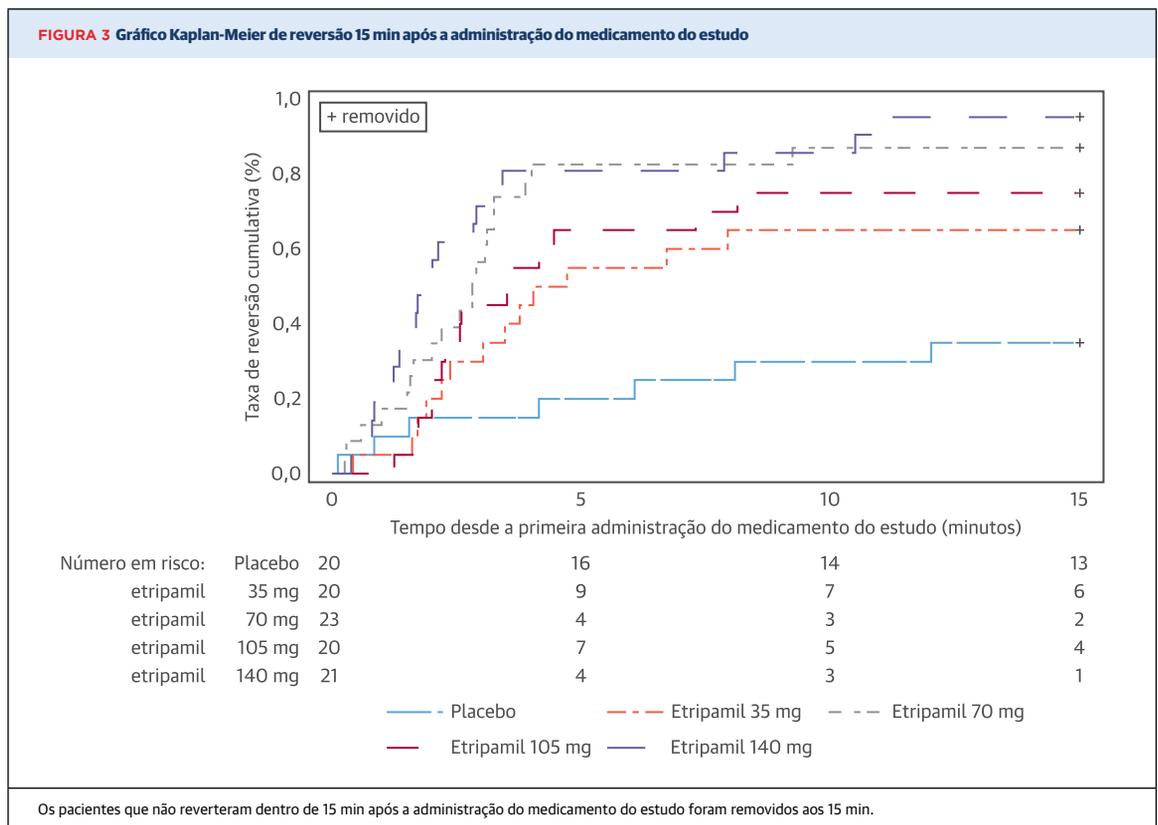


nistração do medicamento do estudo não demonstraram diminuição estatisticamente significativa na PAS média nos grupos placebo, 35 mg e 70 mg, e uma diminuição estatisticamente significativa de 17 mm Hg 6 min pós-dose, quando 65% dos pacientes estavam em ritmo sinusal no grupo de 105 mg, e 20 mmHg 6 min pós-dose, quando 80% dos pacientes estavam em ritmo sinusal no grupo de 140 mg. Não houve redução na PAS média em comparação com o valor basal de 16 a 30 minutos após a administração do medicamento do estudo quando todos os pacientes estavam em ritmo sinusal (Figura 4).

No grupo placebo e nos grupos de substâncias ativas combinadas, as frequências cardíacas médias mínimas (84,7 e 82,4 batimentos/min, respectivamente) foram semelhantes. A frequência cardíaca mínima em qualquer paciente individual ocorrendo dentro de 30 minutos após a administração do medicamento do estudo foi de 58 batimentos/min no grupo placebo e 70, 55, 71 e 47 batimentos/min nos grupos etripamil 35, 70, 105 e 140 mg, respectivamente. Não houve alteração estatisticamente significativa entre os valores basais e 15 min pós-dose nos intervalos QT médios corrigidos por Bazett.

DISCUSSÃO

Neste estudo, as três doses mais altas de etripamil testadas demonstraram a capacidade de terminar a TSV com taxas de reversão muito altas e estatisticamente



significativas em comparação com o placebo (*Ilustração Central*). A mediana de tempo para reversão para cada uma das doses de etripamil foi de <3 min. Do ponto de vista da eficácia, isso torna esse bloqueador dos canais de cálcio intranasal um excelente candidato a medica-

mento para preencher a lacuna existente na terapia para a rápida terminação da TSV fora do ambiente de serviços de saúde. A seleção criteriosa de doses de etripamil em estudos futuros pode ser capaz de mitigar as diminuições na PAS, que ocorreram com mais frequência e por mais tempo no grupo tratado com etripamil 140 mg.

Ao longo do estudo, foi reconhecido que o desconforto e a tosse possivelmente relacionados à presença do medicamento na garganta poderiam ser drasticamente reduzidos elevando a cabeceira da cama a 30°, mantendo o queixo próximo ao peito e tentando evitar inalar ou engolir o medicamento. É possível que o fornecimento dessas informações aos pacientes possa reduzir ou eliminar esses eventos adversos no futuro.

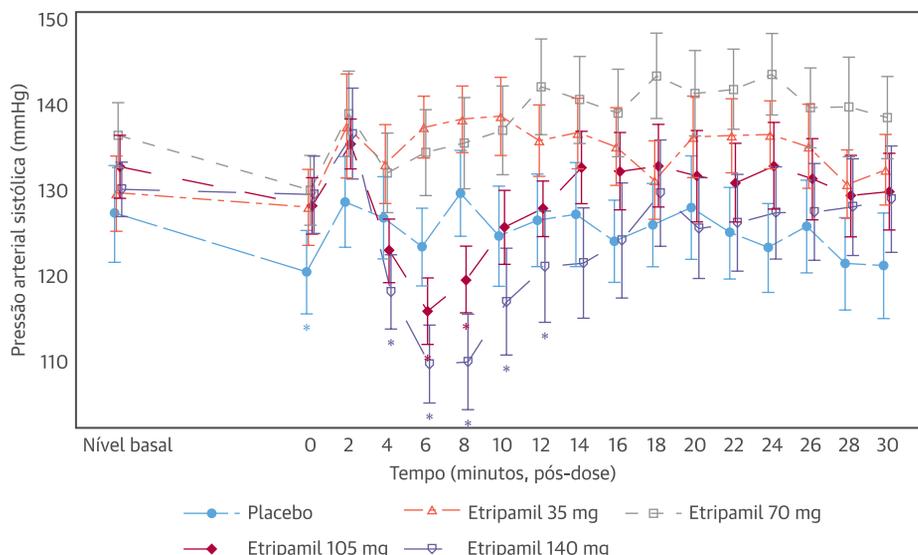
FARMACOLOGIA E CARACTERÍSTICAS DO ETRIPAMIL. O etripamil é um bloqueador dos canais de cálcio tipo L de fenilalquilamina de curta duração. Segue um modelo farmacocinético de dois compartimentos com um tempo até a concentração plasmática máxima de aproximadamente 8 min e uma primeira meia-vida média de cerca de 20 min em todas as doses testadas quando administrado por via intranasal. O medicamento é metabolizado por esterases séricas difundidas, e o principal metabólito é um ácido carboxílico inativo. Efeitos colaterais dependentes de dose (congestão nasal, dor orofaríngea) estão provavelmente relacionados à

TABELA 2 Análise de sobrevida de pacientes revertidos para ritmo sinusal em 15 min após a administração do medicamento do estudo

	Placebo (n = 20)	Etripamil 35 mg (n = 20)	Etripamil 70 mg (n = 23)	Etripamil 105 mg (n = 20)	Etripamil 140 mg (n = 21)
Pacientes revertidos	7 (35,0)	13 (65,0)	20 (87,0)	15 (75,0)	20 (95,2)
Pacientes removidos*	13 (65,0)	7 (35,0)	3 (13,0)	5 (25,0)	1 (4,8)
Estimativa Kaplan-Meier, min					
Q1	7,08	2,28	1,57	2,13	1,23
Mediana	NC	4,38	2,82	3,54	1,92
IC 95%	6,07-NC	2,20-NC	1,63-3,25	2,07-8,13	1,23-2,90
Q3	NC	NC	3,88	NC	3,27
Comparação de tratamento (em relação ao placebo)†					
Razão de risco		2,43	4,99	3,13	6,67
IC 95% para razão de risco		0,97-6,11	2,09-11,93	1,27-7,71	2,79-15,94
Valor de P		0,0587	0,0003	0,0131	<0,0001

Os valores correspondem a n (%), exceto se indicado o contrário. * Pacientes que não reverteram dentro de 15 min após a administração do medicamento do estudo são removidos 15 min após a administração do medicamento do estudo. † A razão de risco e o IC 95% são baseados em um modelo de regressão de risco proporcional de Cox com tratamento como um fator. IC = intervalo de confiança; Mediana = tempo para reversão de 50% dos pacientes; NC = não calculado; Q1 = 25º percentil; Q3 = 75º percentil.

FIGURA 4 Média ± EP da pressão arterial sistólica ao longo do tempo



O valor basal é definido como a média das medições pré-dose de 20 min e 10 min. O tempo 0 é definido como a média das medições durante taquicardia supraventricular entre 5 e 0 min antes da administração do medicamento do estudo. *p < 0,05 em comparação ao valor basal.

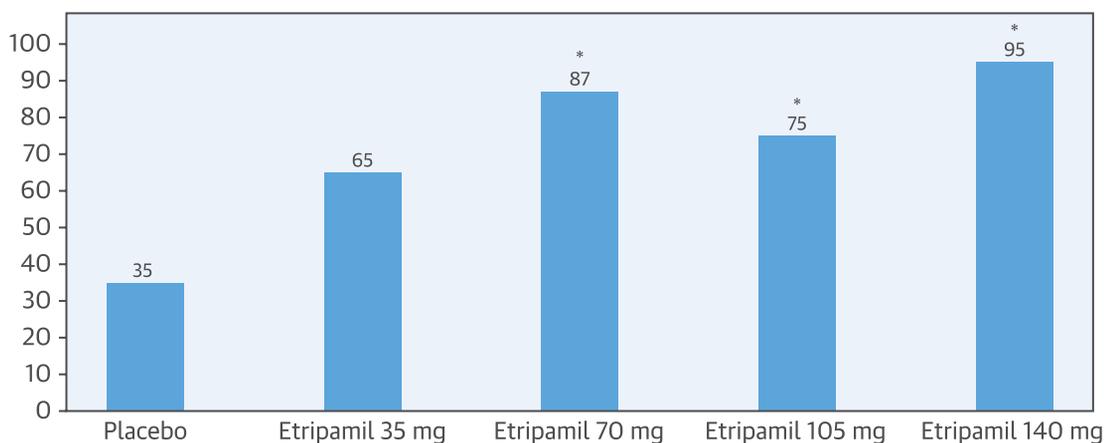
via intranasal de administração. Nenhum animal nem estudos humanos demonstraram prolongamento da duração do QRS ou intervalo QT corrigido. A vida útil do etripamil é >1 ano.

TRATAMENTOS ATUAIS PARA TSV. Todos os medicamentos atualmente aprovados para a terminação aguda da TSV devem ser administrados na presença de um profissional de saúde treinado e requerem o estabelecimento de acesso por VI, juntamente com o monitoramento do ritmo em tempo real. Betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio administrados por VI são eficazes para o tratamento agudo em pacientes com TSV hemodinamicamente estáveis. Betabloqueadores orais e bloqueadores dos canais de cálcio, isoladamente ou em combinação, podem ser autoadministrados (“remédio de bolso”) para tratamento agudo de TSV bem tolerada, com tempos médios para reversão de aproximadamente 30 min ou mais, mas a eficácia geral e a segurança da autoadministração desses medicamentos ainda não estão claras devido à falta de evidências científicas e ao risco potencial de hipotensão e/ou síncope (1, 2). Os medicamentos antiarrítmicos, como a flecainida, que não são aprovados para essa indicação, têm sido usados como uma estratégia de (remédio de “olso)(3), mas com estudos pequenos mostrando taxas de reversão variáveis de cerca de 50%, frequentemente aproximando-se da taxa de reversão do placebo. Os tempos médios de reversão foram de 1 h ou mais, embora em 2 h até 80% dos pacientes pudessem reverter espontaneamente.

Além disso, múltiplos fatores limitam a capacidade de prescrever esses e outros antiarrítmicos: doença arterial coronariana conhecida ou suspeita, disfunção ventricular esquerda, intervalo QT prolongado ou limitrofe e estado metabolizador desfavorável ou desconhecido.

AVALIAÇÃO FUTURA. O etripamil precisará ser avaliado em estudos futuros que sejam realizados fora dos estudos eletrofisiológicos em pacientes não sedados, em posição não supina, para confirmar sua eficácia em um cenário real e para demonstrar um perfil de segurança adequado para autoadministração sem supervisão médica. O equilíbrio observado entre eficácia e segurança no grupo de 70 mg torna essa dose uma boa candidata para estudos futuros.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Este estudo foi realizado durante um estudo eletrofisiológico antes de uma ablação planejada em um ambiente hospitalar cuidadosamente monitorado e controlado, que introduziu elementos que diferem do cenário real em que o spray nasal de etripamil pode ser utilizado. O uso de sedação consciente no laboratório de eletrofisiologia reduz as catecolaminas circulantes (4, 5), o que poderia alterar o tempo de reversão espontânea, juntamente com a taxa de reversão relacionada ao etripamil, devido aos efeitos nas propriedades de condução do nó atrioventricular. A sedação também pode predispor os pacientes à hipotensão, o que pode não ser visto em um ambiente não processual. Existe a possibilidade de movimento do cateter causando a terminação

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Taxa de reversão (%) de taquicardia paroxística supraventricular induzida dentro de 15 min da administração do medicamento do estudo

Stambler, B.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(5):489-97.

Razões de risco agrupadas para os desfechos morte por todas as causas, internação por insuficiência cardíaca, composto de morte por todas as causas ou internação por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e AVC. oMRD = outras medicações redutoras da glicose; SGLT-2i = inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

da TSV, o que poderia afetar os resultados de eficácia. É possível que pelo menos alguns dos eventos adversos associados com a administração do medicamento (isto é, posição supina) possam ser eliminados ou minimizados se os pacientes puderem autoadministrar o medicamento em uma posição mais ideal fora do ambiente do estudo eletrofisiológico. Como todos os pacientes foram revertidos, por protocolo, por sobre-estimulação após 15 min em TSV, o tempo para reversão espontânea para os 13 pacientes restantes que receberam placebo é desconhecido. A análise do tempo para reversão, para pacientes que foram induzidos à TSV sustentada, foi limitada a 15 min neste estudo de prova de conceito, que pode ser considerado muito curto para avaliar o tempo espontâneo de reversão no grupo placebo. Quase 90% dos pacientes apresentaram taquicardia por reentrada no nó atrioventricular e, portanto, a eficácia e a segurança na TRAV foram menos bem estabelecidas neste estudo.

CONCLUSÕES

O etripamil, um bloqueador dos canais de cálcio do tipo L, administrado via intranasal, demonstrou alta eficácia para a terminação e reversão rápidas da TSV para ritmo sinusal e foi geralmente bem tolerado. Os resultados deste estudo são promissores e sustentam o desenvolvimento contínuo deste novo bloqueador dos canais de cálcio intranasal para a terminação aguda da TSV, com o objetivo de fornecer essa terapia para a

autoadministração do paciente no mundo real, fora do ambiente dos serviços de saúde. Ele tem o potencial de mudar o paradigma de tratamento para o tratamento agudo da TSV.

AGRADECIMENTOS. Os autores agradecem aos membros do Comitê de Monitoramento de Dados John P. DiMarco, MD, PhD, Mark N.A. Estes, MD, Hussein R. Al-Khalidi, PhD e Murray Ducharme, PharmD e Pavine Lefevre, PhD, pela análise de dose-efeito.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Francis Plat, Milestone Pharmaceuticals, 1111 Dr.-Frederik-Philips Boulevard, Suite 420, Saint-Laurent, Quebec H4M 2X6, Canadá. E-mail: plat@milestonepharma.com.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO.

O etripamil, um bloqueador dos canais de cálcio de curta duração, quando administrado como um *spray* nasal, é mais eficaz do que o placebo na terminação da TSV induzida, embora uma dose alta tenha sido associada à diminuição da pressão arterial.

PANORAMA TRANSLACIONAL. São necessárias mais pesquisas clínicas para confirmar a segurança e eficácia do *spray* nasal etripamil para terminação de episódios recorrentes espontâneos de TSV.

REFERÊNCIAS

1. A.P. Alboni, C. Tomasi, C. Menozzi, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 37 (2001), pp. 548-553.
2. S.J. Yeh, F.C. Lin, Y.Y. Chou, J.S. Hung, D. Wu. Termination of paroxysmal supraventricular tachycardia with a single oral dose of diltiazem and propranolol. *Circulation*, 71 (1985), pp. 104-109.
3. A.W. Hamer, N. Strathmore, J.K. Vohra, V.D. Hunt. Oral flecainide, sotalol, and verapamil for the termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*, 16 (7 Pt 1) (1993), pp. 1394-1400.
4. R.C. Tomicheck, C.E. Rosow, D.M. Philbin, J. Moss, R.S. Teplick, R.C. Schneider. Diazepam-fentanyl interaction-hemodynamic and hormonal effects in coronary artery surgery. *Anesth Analg*, 62 (1983), pp. 881-884.
5. V. Dörge, V. Wenzel, S. Dix, et al. The effect of midazolam on stress levels during simulated emergency medical service transport: a placebo-controlled, dose-response study. *Anesth Analg*, 95 (2002), pp. 417-422.

PALAVRAS-CHAVE taquicardia por reentrada no nó atrioventricular, taquicardia recíproca atrioventricular, bloqueador dos canais de cálcio, taxa de reversão, tratamento episódico, taquicardia paroxística supraventricular

APÊNDICE Para obter uma lista completa de centros e investigadores principais do estudo, consulte a versão *on-line* deste artigo.