

Influência das Drogas Antiarrítmicas nos Limiares de Desfibrilação em Pacientes Portadores de Cardioversor-Desfibrilador Implantável

Elizandra Tiso Vinhas GOULART⁽¹⁾ José Tarcísio Medeiros de VASCONCELOS⁽²⁾ Silas dos Santos GALVÃO FILHO⁽²⁾ Cecília Monteiro Boya BARCELLOS⁽³⁾ Evilásio Leobino da SILVA JUNIOR⁽³⁾ Cláudia da Silva FRAGATA⁽³⁾ Luis Cláudio B. MARTINS⁽¹⁾ Ricardo MINGIREANOV⁽¹⁾

Relampa 78024-439

Goulart ETV, Vasconcelos JTM, Galvão Filho SS, Barcellos CMB, Silva Júnior EL, Fragata CS, Martins LCB, Mingireanov R. Influência das drogas antiarrítmicas nos limiares de desfibrilação em pacientes portadores de cardioversor-desfibrilador implantável. Relampa 2007; 20(3): 203-208.

RESUMO: Atualmente os cardioversores-desfibriladores implantáveis, em função de sua eficácia e segurança, tornaram-se a primeira opção de tratamento na profilaxia secundária de morte súbita e, em algumas situações, na profilaxia primária. No entanto, o emprego desta prótese comumente está associado ao uso de drogas antiarrítmicas em pacientes de alto risco para morte súbita. Os antiarrítmicos freqüentemente são julgados como responsáveis por alterações dos limiares de desfibrilação ventricular, especialmente a amiodarona. Portanto um conhecimento básico sobre a interação entre estas drogas e limiares de desfibrilação é fundamental, no momento da seleção de um determinado agente.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 15 anos, o tratamento profilático da morte súbita sofreu profunda reformulação. A utilização de fármacos antiarrítmicos, a melhor alternativa terapêutica disponível até a primeira metade da década de 1980, mostrava-se pouco eficaz, ineficaz ou até mesmo deletéria, o que favoreceu o desenvolvimento dos cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDIs). Em função de sua eficácia e segurança, essas próteses tornaram-se a primeira opção de tratamento na profilaxia secundária de morte súbita e, em algumas situações, na profilaxia primária.

Entretanto, mesmo em portadores de CDI, o uso de drogas antiarrítmicas pode não ser dispensável. Algumas situações tornam necessária a terapia farmacológica associada, tais como: 1) prevenção de taquicardia sinusal que motive terapias inapropriadas do aparelho, frente a circunstâncias em que a freqüência cardíaca atinja níveis superiores ao limite de corte inferior para o qual o sistema foi programado. 2) prevenção da ocorrência de taquicardias supraventriculares, como a fibrilação atrial que, além das implicações clínicas, pode também ser responsável por terapias inapropriadas do aparelho. 3) redução da resposta ventricular em portadores de

(1) Aluno(a) do curso de pós-graduação em arritmias cardíacas do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

(2) Coordenador do curso de pós-graduação em arritmias cardíacas do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

(3) Médico(a) Assistente da Clínica de Ritmologia Cardíaca do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Trabalho elaborado na Clínica de Ritmologia Cardíaca do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Endereço para correspondência: Dra. Elizandra Tiso Vinhas Goulart. Rua Maestro Cardim, 1041 - Paraíso. CEP: 01323-001 - São Paulo -

fibrilação atrial permanente, quando os aumentos transitórios da frequência cardíaca ocasionam terapias inapropriadas. 4) redução do número de recorrências de taquicardia ventricular, tendo como meta evitar terapias freqüentes pelo sistema que, por sua vez, podem resultar em má qualidade de vida e desgaste prematuro da bateria do aparelho.

As drogas antiarrítmicas podem alterar os efeitos de um choque sobre o miocárdio ventricular, elevando ou reduzindo os limiares de cardioversão ou desfibrilação, o que tem suscitado um grande debate sobre a segurança de sua utilização em pacientes portadores de CDI.

DROGAS ANTIARRÍTMICAS E LIMIARES DE DESFIBRILAÇÃO

Quando se analisam as diversas pesquisas já realizadas sobre interação entre fármacos antiarrítmicos e limiares de desfibrilação, constatam-se freqüentemente resultados contraditórios. A razão para tais discrepâncias possivelmente está relacionada à heterogeneidade metodológica na realização dos estudos¹. Os modelos experimentais e os tipos de cardiopatias, os formatos de ondas de choque empregados, os protocolos de avaliação de limiares, além de doses e vias de administração das drogas antiarrítmicas são notadamente distintos de série para série. A interferência dos agentes anestésicos sobre os efeitos da desfibrilação, assim como a própria dificuldade prática de diferenciar uma fibrilação ventricular de uma taquicardia ventricular polimórfica, constituem provavelmente fatores adicionais da inconsistência nas conclusões dos experimentos. Essa última observação é relevante, visto que a taquicardia ventricular polimórfica exige montantes de energia mais baixos para sua interrupção, quando tratada mediante cardioversão por corrente direta.

No quadro I²⁻³⁵ estão relacionadas as principais drogas de uso clínico, de acordo com a classificação de Vaughn-Williams, e seu efeito sobre os limiares de desfibrilação ventricular, tendo como base os diversos estudos realizados, envolvendo modelos animais e humanos.

Os agentes antiarrítmicos da classe I têm seu uso cada vez mais restrito, em função dos efeitos deletérios hemodinâmicos e pró-arrítmicos, ainda que muitas desses fármacos ainda sejam úteis em situações individuais e específicas. Os dados disponíveis sobre seus efeitos nos limiares de desfibrilação ventricular são controversos.

Quinidina, procainamida, mexiletina, moricizina e flecainida são fármacos apontados como responsáveis por elevações de limiar de desfibrilação em alguns estudos; contudo, outras séries não conseguiram reproduzir esses resultados, provavelmente em função dos fatores anteriormente citados^{2-13,15,16}.

A lidocaína, um dos agentes antiarrítmicos mais extensamente estudado, eleva os limiares de desfi-

brilação ventricular, de acordo com a maioria dos estudos realizados⁶⁻⁹. Curiosamente, em uma série conduzida por Ujhelyi et al., esse efeito só foi observado com a utilização de choques monofásicos, desaparecendo quando da utilização de choques bifásicos³⁶.

A propafenona, uma droga da classe I, porém com ações de classe II e IV discretas, não aparenta alterar os limiares de desfibrilação, embora seja um fármaco pouco estudado¹⁷.

Os efeitos dos betabloqueadores sobre a desfibrilação ventricular parecem ser variáveis de acordo com o tipo de droga utilizada. O propranolol foi responsável por elevação de limiares em dois estudos^{19,20}. Os autores atribuíram esse efeito mais a sua ação estabilizadora de membrana do que à atividade bloqueadora beta-adrenérgica. Tais resultados não foram demonstrados com uso de atenolol, que aparentemente não induz modificações significativas nos limiares de desfibrilação¹⁸.

Os agentes antiarrítmicos da classe III, ou bloqueadores dos canais de potássio, parecem reduzir os limiares de desfibrilação ventricular, exceção feita à amiodarona. Estudos com sotalol e dofetilide em seres humanos e com ibutilide e azimilide em animais demonstraram tal ação²⁵⁻³¹. Esses resultados transformam tais drogas em medicamentos antiarrítmicos preferenciais em pacientes portadores de CDI. Isso se aplica ao sotalol, fármaco amplamente utilizado e estudado, cujos “defeitos” e “virtudes” são sobejamente conhecidos³⁷⁻⁴⁰.

Entretanto, os demais agentes da classe III “puros” são drogas de desenvolvimento recente, que ainda não podem ser consideradas de primeira escolha, antes que estudos amplos definam sua eficácia e segurança.

De modo distinto, a amiodarona, de acordo com diferentes estudos, é consistentemente apontada como uma droga que eleva os limiares de desfibrilação ventricular em modelos animais e humanos, tanto em formatos de onda de choque monofásicos como bifásicos²¹⁻²⁶. Em uma série envolvendo modelos humanos com cardiopatia isquêmica e não-isquêmica aliada à grave disfunção ventricular esquerda, o uso crônico desse medicamento foi responsável por um aumento médio de 62% nos limiares de desfibrilação ventricular²⁴.

Leong-Sit P, et al.²⁵ avaliaram retrospectivamente 168 pacientes submetidos a implante de CDI, buscando numa análise multivariada identificar elementos que poderiam estar relacionados ao aumento dos limiares de desfibrilação transoperatórios. O uso da amiodarona foi a única variável independente preditora da presença de limiares de desfibrilação elevados.

Em nosso serviço identificamos cinco pacientes sob uso crônico de amiodarona que, durante implante de CDI para profilaxia secundária de morte súbita, apresentaram limiares elevados de desfibrilação. A fibrilação ventricular induzida foi revertida em quatro

QUADRO I
DROGAS ANTIARRÍTMICAS, SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE VAUGHN-WILLIAMS, E SEUS EFEITOS SOBRE OS LIMIARES DE DESFIBRILAÇÃO VENTRICULAR, COM BASE EM ESTUDOS ENVOLVENDO MODELOS ANIMAIS OU HUMANOS

CLASSIFICAÇÃO	DROGA	MODELO	LIMIAR DE DESFIBRILAÇÃO
CLASSE I			
	DISOPIRAMIDA	Animal	S/EFEITO ²
	QUINIDINA	Animal	S/EFEITO - AUMENTO ³⁻⁵
	PROCAINAMIDA	Animal / humano	S/EFEITO - AUMENTO ^{6,7}
	LIDOCAÍNA	Animal / humano	AUMENTO ⁶⁻⁹
	MEXILETINE	Animal / humano	S/EFEITO - AUMENTO ^{2,10,11}
	MORICIZINE	Animal	S/EFEITO - AUMENTO ^{12,13}
	ENCAINIDA	Animal	AUMENTO ¹⁴
	FLECAINIDA	Animal	S/EFEITO - AUMENTO ^{2,15,16}
	PROPAFENONA	Humano	S/EFEITO ¹⁷
CLASSE II			
	ATENOLOL	Animal	S/EFEITO ¹⁸
	PROPRANOLOL	Animal	AUMENTO ^{19,20}
CLASSE III			
	AMIODARONA	Animal / humano	AUMENTO ²¹⁻²⁶
	AZIMILIDE	Animal	REDUÇÃO ²⁷
	DOFETILIDE	Animal / humano	REDUÇÃO ^{28,29}
	IBUTILIDE	Animal	REDUÇÃO ³⁰
	SOTALOL	Animal / humano	REDUÇÃO ³¹⁻³³
CLASSE IV			
	DILTIAZEN	Animal	AUMENTO ³⁴
	VERAPAMIL	Animal / humano	AUMENTO ^{34,35}

pacientes apenas com energia máxima do aparelho e em um, somente mediante emprego de desfibrilação externa. Considerando que a amiodarona poderia estar implicada na origem do problema, optamos por suspensão da droga e posterior reavaliação dos limiares de desfibrilação por telemetria.

Surpreendentemente, após um tempo médio de 15 dias de interrupção do fármaco, todos os cinco pacientes apresentavam limiares de desfibrilação inferiores a 15 joules (informações ainda não publicadas).

Recentemente, o estudo OPTIC²⁶ avaliou a eficácia de drogas antiarrítmicas (amiodarona, betabloqueador e sotalol) em pacientes portadores de CDI. O limiar de desfibrilação foi avaliado em 94 pacientes no intra-operatório (todos com excelente margem de segurança) e reavaliado algumas semanas após início do tratamento medicamentoso. Foi observado um discreto aumento dos limiares no grupo tratado com amiodarona que, entretanto, não comprometeu a segurança dos choques. Esse resultado sugere que as importantes elevações dos limiares demonstradas em outros estudos podem na verdade definir uma resposta idiossincrásica ao fármaco.

A amiodarona não é um agente bloqueador "puro" dos canais de potássio. Além da ação antiadrenérgica, apresenta propriedades classe I e IV, já que também é um bloqueador dos canais de sódio e cálcio. Possivelmente, essa é a razão de seus efeitos diferenciados sobre os limiares de desfibrilação, quando comparados aos de outros agentes da classe III. Em função de seu baixo efeito pró-arrítmico e miocardiodepressor, a

amiodarona é hoje uma droga antiarrítmica extensamente utilizada. Ainda assim, considerando sua ação sobre os limiares de desfibrilação, uma atenção especial deve ser dada aos pacientes portadores de CDI que dela necessitem.

Os efeitos dos bloqueadores dos canais de cálcio sobre os limiares de desfibrilação ventricular não têm sido extensamente estudados. Os dados disponíveis indicam que o verapamil e o diltiazem promovem a elevação do limiar em modelos animais e humanos, com formatos de onda de choque monofásicos^{34,35}. Tais efeitos não foram observados com uso de nifedipina.

RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE DROGAS ANTIARRÍTMICAS EM PORTADORES DE CARDIOVERSOR-DESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

Em que pesem todas as considerações feitas, observa-se um declínio no uso de drogas antiarrítmicas em pacientes portadores de CDI, quando se analisam as diferentes publicações relacionadas à experiência clínica com essa prótese. Se, nas séries iniciais, a terapia farmacológica estava presente em cerca de 70% dos casos, nas mais recentes os índices caíram para valores inferiores a 40%⁴¹⁻⁴³.

As razões para isto são possivelmente diversas, como o desenvolvimento das técnicas de ablação por cateter, que propiciaram tratamento definitivo para as taquicardias supraventriculares, a própria evolução tecnológica dos desfibriladores implantáveis, que hoje incorporam sofisticados recursos de discriminação de

taquicardias e terapias por estimulação, a mudança no perfil dos pacientes submetidos ao implante dessas próteses e, finalmente, os resultados dos estudos clínicos envolvendo drogas antiarrítmicas, pondo em evidência seus efeitos deletérios.

A despeito das limitações dos diversos estudos sobre a interação entre fármacos antiarrítmicos e limiares de desfibrilação, algumas deduções e recomendações podem ser extraídas de seus resultados e aplicadas nas circunstâncias em que sua utilização é inevitável.

As recomendações aqui apresentadas têm como fundamento exclusivo a influência potencial dos fármacos antiarrítmicos sobre os limiares de desfibrilação. É óbvio que, no processo de decisão terapêutica, outros fatores devem ser levados em consideração, como o tipo de distúrbio do ritmo a ser tratado, a doença de Base, a função miocárdica, as doenças coexistentes, etc. Entretanto, esses aspectos fogem aos objetivos do presente artigo.

RECOMENDAÇÕES PARA SELEÇÃO DO FÁRMACO ANTIARRÍTMICO

O sotalol é um fármaco capaz de reduzir os limiares de desfibrilação ventricular e deve ser considerado um agente preferencial quando se torna necessária a terapia antiarrítmica em pacientes portadores de CDI, desde que apoiado em uma avaliação individualizada.

O azimilide, o dofetilide e o ibutilide (não disponíveis ainda em nosso meio) são agentes capazes de reduzir os limiares de desfibrilação ventricular; contudo, tratando-se de drogas de síntese recente, não devem ser consideradas opções preferenciais até que estudos mais amplos sobre sua eficácia e segurança estejam disponíveis.

Quando o objetivo da terapia antiarrítmica é puramente a obtenção de uma atividade bloqueadora betadrenérgica, o atenolol parece ser a droga mais adequada, considerando o fato de que o propranolol

pode elevar os limiares de desfibrilação e que não existem até o momento estudos envolvendo outros betabloqueadores.

Os fármacos cuja ação antiarrítmica predominante deve-se ao bloqueio celular da entrada de sódio (agentes da classe I), os bloqueadores dos canais de cálcio e, especialmente, a amiodarona, são agentes capazes de elevar os limiares de desfibrilação. Devem, portanto, ser evitados como drogas preferenciais, em especial nas situações em que esses limiares já sejam naturalmente elevados, isto é, próximos à capacidade máxima de carga do aparelho (limiares iguais ou superiores a 20 Joules).

Os sistemas implantáveis hoje disponíveis são facilmente operados por telemetria, permitindo a determinação prática e simples dos limiares de desfibrilação de forma não invasiva. Com base nessas considerações e frente à necessidade de utilização de alguma droga que potencialmente irá interferir com a eficácia desfibrilatória do aparelho, é prudente uma reavaliação desses limiares após sua introdução.

CONCLUSÕES

Os cardioversores-desfibriladores implantáveis ocupam um lugar de destaque no arsenal terapêutico das arritmias cardíacas. Por mais que estudos controlados venham demonstrando a superioridade dessas próteses sobre as drogas antiarrítmicas no tratamento de pacientes de alto risco para morte súbita por taquicardias ventriculares, seu emprego não dispensa a necessidade de uso desses fármacos, que se faz imperiosa em muitas circunstâncias.

O cardiologista deve ter em mente que a maioria dos agentes antiarrítmicos pode elevar os limiares de desfibrilação ventricular e que seu emprego é capaz de comprometer a segurança dos pacientes portadores de CDI. Um conhecimento básico sobre a interação entre essas drogas e os limiares de desfibrilação é fundamental no momento da seleção de um determinado agente.

Relampa 78024-439

Goulart ETV, Vasconcelos JTM, Galvão Filho SS, Barcellos CMB, Silva Júnior EL, Fragata CS, Martins LCB, Mingireanov R. The influence of antiarrhythmic drugs at the onset of defibrillation in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Relampa* 2007; 20(3): 203-208.

ABSTRACT: This article intends to evaluate an extremely important matter in day-to-day artificial cardiac stimulation in the area linked to cardio-defibrillators. The indications for the implantation of these artificial cardiac devices grow daily and new families frequently appear, which requires permanently keeping up to date. In the treatment of patients presenting polymorphic arrhythmias, the association of cardio-defibrillators along with the usage of medication has become necessary. Nowadays there are various classes of medical drugs available, which require careful usage since they can influence the performance of the cardio-defibrillators. A brief revision of the literature was conducted with the intention of drawing attention to the medication being used routinely, which can interfere with the good operation of sophisticated devices.

DESCRIPTORS: antiarrhythmic drugs, cardio-defibrillators, onset of stimulation.

Goulart ETV, Vasconcelos JTM, Galvão Filho SS, Barcellos CMB, Silva Júnior EL, Fragata CS, Martins LCB, Mingireanov R. Influencia de las drogas antiarrítmicas en los umbrales de desfibrilación en pacientes portadores de cardioversor-desfibrilador implantable. *Relampa* 2007; 20(3): 203-208.

RESUMEN: En este artículo, se propone evaluar un tema de extrema importancia en el día a día de la estimulación cardíaca artificial, en el área ligada a cardiodesfibriladores. Cada día crecen las indicaciones del implante de esos dispositivos cardíacos artificiales y nuevas familias surgen con cierta frecuencia, lo que requiere permanente actualización. En el tratamiento de pacientes que presentan arritmias polimórficas, la asociación de cardiodesfibrilador con el uso de terapia medicamentosa se hace imprescindible. Actualmente, hay varias clases de fármacos disponibles, lo que requiere un uso cauteloso, ya que puede repercutir en el desempeño de los cardioversores-desfibriladores. Se ha llevado a cabo una breve revisión de la literatura con en fin de llamar la atención a las drogas utilizadas en nuestra rutina que pueden estorbar el buen funcionamiento de sofisticados aparatos.

DESCRIPTORES: drogas antiarrítmicas, cardioversores-desfibriladores, umbral de estimulación.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Farré J, Asso A, Romero J, et al. Antiarrhythmic drugs in patients with an automatic implantable defibrillator. *PACE* 1995; 18: 579-91.
- 2 Murakawa Y, Inoue H, Kuo TT, et al. Prolongation of intraventricular conduction time associated with fatal impairment of defibrillation efficiency during treatment with class I antiarrhythmic agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 194-9.
- 3 Woolfolk DI, Chaffee WR, Cohen W, et al. The effect of quinidine on electrical energy required for ventricular defibrillation. *Am Heart J* 1966; 72: 659-63.
- 4 Babbs CF, Yim GKW, Whistler SJ, et al. Elevation of ventricular defibrillation threshold in dogs by antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 1979; 98: 345-50.
- 5 Dawson AK, Steinberg MI, Shapland JE, et al. Effects of class I and class II drugs on current and energy required for internal defibrillation. *Circulation* 1985; 72: 384.
- 6 Ware DL, Atkinson JB, Brooks MJ, et al. Ventricular defibrillation in canines with chronic infarction, and effects of lidocaine and procainamide. *PACE* 1993; 16: 337-46.
- 7 Echt DS, Gremillion ST, Lee JT, et al. Effects of procainamide and lidocaine on defibrillation energy requirements in patients receiving implantable cardioverter defibrillator devices. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 752-60.
- 8 Dorian P, Fain ES, Davy JM, et al. Lidocaine causes a reversible, concentration-dependent increase in defibrillation energy requirements. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 327-32.
- 9 Topham S, Cha YM, Peters BB, et al. Effects of lidocaine on relation between defibrillation threshold and upper limit of vulnerability in open-chest dogs. *Circulation* 1992; 85: 1146-51.
- 10 Marinchak RA, Friehling TD, Kline RA, et al. Effect of antiarrhythmic drugs on defibrillation threshold: Case report of an adverse effect of mexiletine and review of the literature. *PACE* 1988; 11: 7-12.
- 11 Sato S, Tsuji MH, Naito H. Mexiletine has no effect on defibrillation energy requirements in dogs. *PACE* 1994; 17: 2279-84
- 12 Avitall B, Hare J, Zander G, et al. Cardioversion, defibrillation, and overdrive pacing of ventricular arrhythmias: The effect of moricizine in dogs with sustained monomorphic ventricular tachycardia. *PACE* 1993; 16: 2092-7.
- 13 Pharand C, Goldman R, Fan C, et al. Effect of chronic oral moricizine and intravenous epinephrine on ventricular fibrillation and defibrillation thresholds. *PACE* 1996; 19: 82-9.
- 14 Fain ES, Dorian P, Davy JM, et al: Effects of encainide and its metabolites on energy requirements for defibrillation. *Circulation* 1986; 73: 1334-41.
- 15 Hernandez R, Mann DE, Breckinridge S, et al. Effects of flecainide on defibrillation thresholds in the anesthetized dog. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 777-81.
- 16 Natale A, Jones DL, Kleinstiver PW, et al. Effects of flecainide on defibrillation threshold in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 573-7.
- 17 Stevens SK, Haffajee CI, Naccarelli GV, et al. Effects of oral propafenone on defibrillation and pacing thresholds in patients receiving implanted cardioverter-defibrillators. Propafenone defibrillation threshold investigators. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 418-22.
- 18 Rattes MF, Sharma AD, Klein GJ, et al. Adrenergic effects on internal cardiac defibrillation threshold. *Am J Physiol* 1987; 253: H500-6.
- 19 Ruffey R, Schechtman K, Monje E, et al. Adrenergically mediated variations in the energy required to defibrillate the heart: observations in closed-chest, nonanesthetized dogs. *Circulation* 1986; 73: 374-80.

- 20 Ruffy R, Schechtman K, Monje E, et al. Beta-adrenergic modulation of direct defibrillation energy in the anesthetized dog heart. *Am J Physiol* 1985; 248: H674-7.
- 21 Arredondo MT, Guillen SG, Quinteiro RA. Effect of amiodarone on ventricular fibrillation and defibrillation threshold in the canine heart under normal and ischemic conditions. *Eur J Pharmacol* 1986; 125: 23-8.
- 22 Troup PJ, Chapman PD, Olinger GN, et al. The implanted defibrillator: relation of defibrillating lead configuration and clinical variables to defibrillation threshold. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1315-21.
- 23 Epstein AE, Ellebogen KA, Kirk KA, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with high defibrillation thresholds. *Circulation* 1992; 86: 1206-16.
- 24 Pelosi Jr F, Oral H, Kim MH, et al. Effect of chronic amiodarone therapy on defibrillation energy requirements in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 736-40.
- 25 Leong-Sit P, Gula LJ, Diamantouros P, et al. Effect of defibrillation testing on management during implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Am Heart J* 2006; 152: 1104-8.
- 26 Hohnloser SH, Dorian P, et al. Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation threshold. *Circulation* 2006; 114: 104-9.
- 27 Qi XQ, Newman D, Dorian P. Azimilide decreases defibrillation voltage requirements and increases spatial organization during ventricular fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 1999; 3: 61-7.
- 28 Beatch GN, Dickenson DR, Davis DR, et al. Dofetilide: relationship between refractory period extension and defibrillation threshold. *PACE* 1995; 18: 820.
- 29 Gremilion ST, Echt DS, Smith NA, et al. Beneficial effects of intravenous dofetilide in patients undergoing ventricular defibrillation testing. *Circulation* 1992; 86: 1-264 (Abstract).
- 30 Wesley Jr RC, Farkhani F, Morgan D, et al. Ibutilide: Enhanced defibrillation via plateau sodium current activation. *Am J Physiol* 1993; 264: H1269-74.
- 31 Wang M, Dorian P. DL and D-Sotalol decrease defibrillation energy requirements. *PACE* 1989; 12: 1522-9.
- 32 Dorian P, Newman D. Effect of sotalol on ventricular fibrillation and defibrillation in humans. *Am J Cardiol* 1993; 72: 71A-79A.
- 33 Dorian P, Newman D, Sheahan R, et al. d-Sotalol decreases defibrillation energy requirements in humans: a novel indication for drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 952-61.
- 34 Hite PR, Schroder E, Kieso RA, et al. Effect of calcium channel blockers on hemodynamic responses to defibrillation. *Am Heart J* 1989; 117: 569-76.
- 35 Jones DL, Klein GJ, Guiraudon GM, et al. Effects of lidocaine and verapamil on defibrillation in humans. *J Electrocardiol* 1991; 24: 299-305.
- 36 Ujhelyi MR, Schur M, Frede T, et al. Differential effects of lidocaine on defibrillation threshold with monophasic versus biphasic shock waveforms. *Circulation* 1995; 92: 1644-50.
- 37 Anderson JL, Prystowsky EN. Sotalol: An important new antiarrhythmic. *Am Heart J* 1999; 137(3): 388-409.
- 38 Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. D,I- Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(24): 1855-62.
- 39 De Paola AA, Veloso HH. Efficacy and safety of sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation. SOCESP Investigators. The Cardiology Society of São Paulo. *Am J Cardiol* 2000; 84(9): 1033-7.
- 40 Joseph AP, Ward MR. A prospective, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of sotalol, amiodarone, and digoxin for the reversion of new-onset atrial fibrillation. *Ann Emerg Med* 2000; 36(1): 1-9.
- 41 Echt D, Armstrong K, Schmidt P, et al. Clinical experience, complications, and survival in 70 patients with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 1985; 71: 289-96.
- 42 Bardy GH, Troutman C, Poole JE, et al. Clinical experience with a tiered therapy multiprogrammable antiarrhythmia device. *Circulation* 1992; 85: 1689-98.
- 43 Zelenkofske SL, Van Etten P, Ehlert FA, et al. Maintaining implantable cardioverter defibrillator patients off antiarrhythmic drugs: implications for clinical trials. *PACE* 1994; 17: 834 (Abstract).