

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

AMANDA CARDOSO MOREIRA

**EFEITOS DO BLOQUEIO DE MÚLTIPLOS CANAIS IÔNICOS NA MODULAÇÃO
AUTONÔMICA DO CORAÇÃO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU

São José dos Campos, junho/2025

AMANDA CARDOSO MOREIRA

**EFEITOS DO BLOQUEIO DE MÚLTIPLOS CANAIS IÔNICOS NA
MODULAÇÃO AUTONÔMICA DO CORAÇÃO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
Stricto Sensu em Engenharia Biomédica – Mestrado, da
Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Aparecida Campos Baltatu

São José dos Campos, junho/2025

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

AMANDA CARDOSO MOREIRA

**EFEITOS DO BLOQUEIO DE MÚLTIPLOS CANAIS IÔNICOS NA
MODULAÇÃO AUTONÔMICA DO CORAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
Stricto Sensu em Engenharia Biomédica – Mestrado, da
Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica
aprovada pela seguinte Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luciana Aparecida Campos Baltatu

Orientador

Mestrado em Engenharia Biomédica

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Renata Miyabara

Faculdade Unicastelo

Prof. Dr. Adriana Barrinha Fernandes Moretti

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Renato Amaro Zângaro

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Livia Helena Moreira da Silvia Melo

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Andreia Ribeiro

Universidade Anhenguera

São José dos Campos, junho/2025

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da Universidade, do autor e do orientador.

AMANDA CARDOSO MOREIRA

Enfermeira graduada pela Universidade Anhembi Morumbi, especialista em Urgência e Emergência pelo Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, Saúde Pública com Ênfase em Serviços de Saúde e Gestão nos Serviços de Saúde pelo COREN SP.

Ficha Bibliográfica elaborada pela biblioteca UAM
Com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M836	Moreira, Amanda Cardoso Efeitos do bloqueio de múltiplos canais iônicos na modulação autonômica do coração / Amanda Cardoso Moreira - 2025 69; 30 cm. Orientadora: Dr.^a Luciana Aparecida Campos Baltatu Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo - 2025. Bibliografia: f. 65 - 69. 1. Engenharia Biomédica 2. Variabilidade da frequência cardíaca 3. Diferenças entre sexo 4. Bloqueadores de canais iônicos 5. Resposta farmacológica I. Título CDD 610.28
------	--

Biblioteca Faculdade Anhembi Morumbi

DEDICATÓRIA

Concluir esta dissertação representa mais do que um marco acadêmico — simboliza a superação de inúmeros desafios, dúvidas e momentos em que pensei em desistir. O caminho não foi fácil, mas foi repleto de aprendizados, amadurecimento, resiliência e foco.

Agradeço primeiramente a Deus, minha fonte inesgotável de força, fé e perseverança, por me sustentar em cada etapa desta jornada.

Expresso minha sincera gratidão à minha família, especialmente à minha mãe Lucineia, por seu apoio incondicional, carinho e presença constante. Ao meu namorado Vitor, por sua companhia e cuidado em cada ida a São José dos Campos, por seu apoio emocional e por caminhar ao meu lado com amor, paciência e compreensão. À Tia Ana, que nos acolheu com tanto amor e zelo durante esses anos, cuidando de cada detalhe e tornando nossos dias mais leves e gostosos, sua generosidade e atenção tornaram essa fase muito mais leve e acolhedora.

Aos professores, orientadores e à instituição que me proporcionaram este percurso de formação, agradeço pelas contribuições e pela oportunidade de crescimento acadêmico e pessoal. Cada etapa, ainda que desafiadora, foi essencial para a construção desta dissertação.

A todos que, de alguma forma, estiveram presentes e acreditaram em mim: muito obrigada. Esta conquista é nossa.

RESUMO

Introdução: As Doenças Cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no Brasil, com uma prevalência crescente de 6,1% desde 1990. O coração é controlado pelo sistema nervoso autônomo, responsável por regular a frequência cardíaca (FC) e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A VFC é um importante indicador do equilíbrio autonômico e da saúde cardiovascular, sendo medida pelos intervalos RR do ECG. Distúrbios na VFC, como os causados por drogas como betabloqueadores, antiarrítmicos e antidepressivos, podem aumentar o risco de morte súbita e outras complicações cardíacas. **Objetivos:** Este estudo avalia a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em homens e mulheres adultos saudáveis tratados com Dofetilida, Lidocaína, Moxifloxacina e Mexiletina. A VFC foi comparada entre os grupos placebo antes e após a administração dos medicamentos. Os resultados visam compreender o impacto desses fármacos na regulação autonômica cardíaca. **Métodos:** A coleta de dados foi realizada no Instituto Nacional de Metrologia da Alemanha (Physikalisch- Technische Bundesanstalt-PTB), disponibilizados no banco de dados online Physionet. Os índices da VFC derivados do ECG foram entre homens e mulheres saudáveis, com idades 18 - 35 anos. Foram analisados índices geométricos (índice triangular), índices lineares (baixa frequência [LF, ms²], alta frequência [HF, ms²], desvio padrão dos intervalos RR [SDNN], raiz quadrada da média das somas dos quadrados das diferenças entre intervalos adjacentes RR [RMSSD]) e índices não lineares de Poincaré (SD1, SD2). O estudo avaliou a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em 19 voluntários saudáveis (8 mulheres, 11 homens) submetidos a diferentes combinações farmacológicas (Moxifloxacino + Diltiazem, Mexiletina + Dofetilida, Lidocaína + Dofetilida, Dofetilida isolada e placebo). **Conclusão:** O estudo demonstrou diferenças sexuais significativas na resposta autonômica a bloqueadores de canais iônicos. Mulheres apresentaram maior sensibilidade farmacológica, especialmente à combinação Moxifloxacino + Diltiazem, com maior ativação simpática. Homens exibiram maior variabilidade basal e respostas mais moderadas. Esses achados reforçam a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas por sexo, com monitoramento rigoroso em mulheres devido ao maior risco de desequilíbrio autonômico. A VFC mostrou-se um biomarcador valioso para avaliação cardiovascular.

Palavras-chave: Engenharia Biomédica; Variabilidade da frequência cardíaca; Diferença entre sexos; bloqueadores de Canais Iônicos; Resposta Farmacológica.

ABSTRACT

Multi-Channel Ion Blockade Effects on Cardiac Autonomic Modulation

Introduction: Cardiovascular Diseases (CVD) are the leading cause of death in Brazil, with a growing prevalence of 6.1% since 1990. The heart is controlled by the autonomic nervous system, which regulates heart rate (HR) and heart rate variability (HRV). HRV is an important indicator of autonomic balance and cardiovascular health, measured by RR intervals on an ECG. Disturbances in HRV, such as those caused by drugs like beta-blockers, antiarrhythmics, and antidepressants, may increase the risk of sudden death and other cardiac complications. **Objectives:** This study evaluates heart rate variability (HRV) in healthy adult men and women treated with Dofetilide, Lidocaine, Moxifloxacin, and Mexiletine. HRV was compared between placebo groups before and after drug administration. The results aim to understand the impact of these drugs on cardiac autonomic regulation. **Methods:** Data collection was conducted at the German National Metrology Institute (Physikalisch-Technische Bundesanstalt - PTB), available in the online Physionet database. HRV indices derived from ECG were analyzed in healthy men and women aged 18–35 years. Geometric (triangular index), linear (low frequency [LF, ms²], high frequency [HF, ms²], standard deviation of RR intervals [SDNN], square root of the mean squared differences between adjacent RR intervals [RMSSD]), and nonlinear Poincaré indices (SD1, SD2) were assessed. The study evaluated HRV in 19 healthy volunteers (8 women, 11 men) subjected to different pharmacological combinations (Moxifloxacin + Diltiazem, Mexiletine + Dofetilide, Lidocaine + Dofetilide, Dofetilide alone, and placebo). **Conclusion:** The study demonstrated significant sex-based differences in autonomic responses to ion channel blockers. Women exhibited higher pharmacological sensitivity, particularly to Moxifloxacin + Diltiazem, with increased sympathetic activation. Men showed higher baseline variability and more moderate responses. These findings reinforce the need for sex-specific therapeutic approaches, with rigorous monitoring in women due to their higher risk of autonomic imbalance. HRV proved to be a valuable biomarker for cardiovascular assessment.

Keywords: Biomedical Engineering; Heart Rate Variability; Sex Differences; Ion Channel Blockers; Pharmacological Response.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Exposição geral do tema abordado.....	15
1.2. Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)	16
1.3 Medicamentos Utilizados	20
1.3.1 Dofetilida	20
1.3.2 Mexiletina	21
1.3.3 Lidocaína.....	22
1.3.4 Moxifloxacina	23
1.3.5 Diltiazem	25
1.4 Parâmetros da VFC: Índices da VFC lineares no domínio do tempo	26
1.4.1 Índices não lineares no domínio do tempo: Parâmetros da VFC: Índices da VFC lineares no domínio do tempo	27
1.4.2 Índices no domínio da frequência	29
2.0 OBJETIVO GERAL.....	32
2.1 Objetivos Específicos	32
3.0 MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
3.1 Coleta de dados	33
3.2 Análise dos dados da variabilidade da frequência cardíaca	36
3.3 Análise estatística dos resultados.....	42
4 RESULTADOS.....	43
4.1 Diferenças Sexuais Específicas E Respostas Aos Medicamentos.....	43
4.1.1 Características Basais	43
4.2 Resultados Gerais De HRV Entre Homens E Mulheres.....	45
4.2.1 Parâmetros do Domínio do Tempo:	45
4.2.2 Parâmetros do Domínio da Frequência:	45
4.2.3 Parâmetros do Domínio Não Linear:	45

4.2.4 Comparação Geral:	46
4.2.5 Respostas Específicas ao Sexo:	46
4.3 Domínio do Tempo	46
4.4 Comparações da Frequência Cardíaca Máxima	48
4.5 Domínio De Frequência	49
4.6 Índices Autonômicos Cardíacos Não Lineares	51
5. DISCUSSÃO	54
6. CONCLUSÃO	63
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

LISTA DE SIGLAS

ECG: Eletrocardiograma

OMS: Organização Mundial da Saúde

VFC: Variabilidade da Frequência Cardíaca

SD: Desvio Padrão

SDNN: Desvio Padrão dos Intervalos Normais da Onda RR

RMSSD: Raiz Quadrada da Média da Soma dos Quadrados das Diferenças entre Intervalos Adjacentes Normais da Onda R

SD1: Desvio Padrão dos Pontos Perpendiculares à Linha de Identidade (análise de Poincaré)

SD2: Desvio Padrão ao Longo da Linha de Identidade (análise de Poincaré)

GBD: Global Burden of Disease

DCV: Doenças Cardiovasculares

FC: Frequência Cardíaca

TdP: Torsade de Pointes

INa-L: Corrente Tardia de Sódio

FV: Fibrilação Ventricular

FDA: Food and Drug Administration

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ATS: American Thoracic Society

IDSA: Infectious Diseases Society of America

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

ERS: European Respiratory Society

NN: Intervalos Normais (Normal-to-Normal)

SDANN: Desvio Padrão da Média de 5 minutos de Intervalos RR nas 24 horas

NN50: Número de Diferenças NN Sucessivas > 50 ms

pNN50: Porcentagem de NN50

TINN: Índice Triangular dos Intervalos RR

FFT: Transformada Rápida de Fourier

TP: Potência Total (domínio da frequência)

VLF: Muito Baixa Frequência

LF: Baixa Frequência (componente simpático/barorreflexo)

HF: Alta Frequência (componente parassimpático)

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

PTB: Physikalisch-Technische Bundesanstalt

QTc: Intervalo QT Corrigido pela Frequência Cardíaca

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros da VFC no domínio do tempo e seus efeitos cardiovasculares.	Página 23
Tabela 2. Parâmetros da VFC de medidas não lineares e seus efeitos cardiovasculares.	Página 26
Tabela 3: Parâmetros da VFC no domínio da frequência e seus efeitos cardiovasculares.	Página 28
Tabela 4: Cronograma dos Períodos de Tratamento e Coleta de Dados	Página 32
Tabela 5: Comparativos entre programas disponíveis para análise da VFC.	Página 34
Tabela 6: Resumo dos efeitos de vários tratamentos sobre os intervalos de RR e as frequências cardíacas (FC) para homens e mulheres, incluindo os valores basais (Placebo) e as mudanças percentuais em relação ao Placebo.	Página 43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Traçado eletrocardiográfico.....	página 16
Figura 2: Derivação de dois sinais da VFC a partir do ECG: o tacograma intervalar (painel central) e interpolação de séries de intervalos RR.....	página 17
Figura 3: Potencial de Ação do Miócito Cardíaco.....	página 20
Figura 4: Mecanismo celular da Lidocaína.....	página 21
Figura 5: Mecanismo do bloqueador do canal de hERG pela moxifloxacina	página 23
Figura 6: Análise dos Plots de Poincaré, onde SD1 descreve a VFC a curto prazo e SD2 descreve a VFC a longo prazo.....	página 26
Figura 7: Gráfico no domínio do tempo (a); gráfico no domínio da frequência (b).....	página 28
Figura 8: Composição de uma onda quadrada a partir da somatória de ondas harmônicas.....	página 28
Figura 9: Interface gráfica do Software Kubios com resultados para análise de índices no domínio do tempo (algoritmo para Matlab).....	página 38
Figura 10: Interface gráfica do Software Kubios com resultados para análise de índices no domínio da frequência (algoritmo para Matlab).....	página 39
Figura 11: Interface gráfica do Software Kubios com resultados para análise de índices não lineares (algoritmo para Matlab).....	página 40
Figura 12 (% Diferença no Intervalo de RR): Este gráfico ilustra a mudança percentual no intervalo de RR para homens e mulheres em diferentes tratamentos em comparação com o placebo.....	página 43
Figura 13 (% Diferença na Frequência Cardíaca): Este gráfico mostra a mudança percentual na frequência cardíaca (FC) para homens e mulheres em diferentes tratamentos em relação ao placebo.....	página 43
Figura 14 Gráficos Comparativos entre Homens e Mulheres em Intervalo RR Médio	página 46
Figura 15: Gráficos Comparativos entre Homens e Mulheres em Frequência Cardíaca Média	página 46

Figura 16: Gráficos Comparativos entre Homens e Mulheres em Frequência Cardíaca Máxima	página 47
Figura 17: Gráfico Homens em SDNN	página 48
Figura 18: Gráfico Homens em Triangular Index e TINN	página 48
Figura 19: Gráfico Homens em LF e LF Power Nu	página 49
Figura 20: Gráficos Comparativos entre Homens e Mulheres em HF e VLF (LF/HF ratio)	página 50
Figura 21: Gráfico Homens SD2	página 51
Figura 22: Gráficos Comparativos entre Homens e Mulheres em SD2/SD1	página 51

1. INTRODUÇÃO

1.1 Exposição geral do tema abordado

Em 2019, A *Global Burden of Disease* (GBD), órgão responsável pelo estudo epidemiológico observacional em âmbito mundial em conjunto com a base de dados do SUS, refere que Doenças Cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no Brasil. Estima-se que 6,1% da população mundial conviva com doenças cardiovasculares, um percentual que vem se elevando continuamente desde 1990, impulsionado pelo aumento e pela maior longevidade da população. (Oliveira Et Al., 2022).

Os mecanismos patogênicos das doenças cardíacas estão intimamente relacionados a alterações no sistema nervoso autônomo (SNA). O sistema nervoso autônomo desempenha um papel crucial na modulação cardiovascular, atuando através de seus componentes simpático e parassimpático. Estas divisões antagônicas operam em equilíbrio dinâmico, mantendo a homeostase cardiovascular tanto em condições fisiológicas quanto fisiopatológicas. O controle neural é mediado por vias aferentes que integram informações centrais e periféricas, permitindo respostas cardiovasculares adaptativas. O ramo parassimpático, predominantemente mediado pelo nervo vago, exerce influência cronotrópica negativa através da liberação de acetilcolina. Este neurotransmissor atua nos receptores muscarínicos M2 localizados no nó sinusal, promovendo o aumento da condutância de potássio através dos canais K(ACh), hiperpolarização da membrana celular e redução da inclinação da despolarização diastólica espontânea, resultando em diminuição da frequência cardíaca. Em contrapartida, a ativação simpática induz efeitos cronotrópicos positivos mediante a liberação de noradrenalina das terminações nervosas pós-ganglionares. A ligação deste neurotransmissor aos receptores β 1-adrenérgicos no nó sinusal desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que inclui a ativação da adenilil ciclase, aumento dos níveis de AMP cíclico e a elevação da corrente If (*funny current*), culminando no aumento da taxa de despolarização diastólica e, conseqüentemente, da frequência cardíaca. Esta regulação bidirecional finamente ajustada permite respostas cardiovasculares rápidas e precisas às demandas metabólicas e homeostáticas do organismo, demonstrando a complexidade e importância do controle autonômico na função

cardíaca (Farah, 2020; Florea; Cohn, 2014; Kishi, 2012; Mirmohamadsadeghi Et Al., 2016; Tiwari Et Al., 2021).

O coração é considerado uma bomba eletromecânica com objetivo de bombear o sangue oxigenado para as células do corpo, essa atividade depende dos miocardiócitos do miocárdio (Lei de Frank-Starling) (Tiwari Et Al., 2021).

O controle neural da função cardíaca está intrinsecamente associado às variações temporais da frequência cardíaca, parâmetro conhecido como variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Esta medida fisiologicamente relevante é obtida através da análise quantitativa dos intervalos RR em traçados eletrocardiográficos, utilizando algoritmos matemáticos validados. Como técnica não invasiva, a VFC tem se estabelecido como um importante instrumento para avaliação da modulação autonômica cardíaca, com ampla aplicabilidade clínica tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento de diversas condições cardiovasculares. Diversos algoritmos matemáticos e modelos computacionais têm sido desenvolvidos para extrair parâmetros da VFC que funcionam como biomarcadores precisos do estado cardiovascular. Esses indicadores permitem distinguir entre condições fisiológicas normais e diversos estados patológicos, fornecendo informações valiosas para o diagnóstico e prognóstico. Estudos robustos demonstram que alterações na VFC possuem valor preditivo significativo para eventos cardíacos adversos, incluindo tanto mortes súbitas de origem cardíaca quanto óbitos por outras causas cardiovasculares. Essa capacidade prognóstica destaca a importância da VFC como ferramenta essencial na avaliação de risco cardiovascular (Billman, 2011; Brennan; Palaniswami; Kamen, 2001; Campos Et Al., 2013; Huikuri; Stein, 2013; Pinheiro Et Al., 2015; Sohinki; Stavrakis, 2020).

1.2. Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

A frequência cardíaca representa o número de batimentos cardíacos por unidade de tempo, expresso como batimentos por minuto. O funcionamento do coração ocorre através de dois momentos fisiológicos distintos: a diástole (fase de relaxamento e enchimento) e a sístole (fase de contração e ejeção sanguínea), que compõem o ciclo cardíaco completo. A VFC representa um método de avaliação fisiológica que quantifica as oscilações temporais nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR), obtidas a partir do registro contínuo da atividade elétrica cardíaca por meio de

eletrocardiografia. Esta análise permite caracterizar de forma não invasiva as variações intrínsecas do ritmo cardíaco, que refletem a interação dinâmica entre os sistemas simpático e parassimpático na regulação da função cardíaca. (Elahi; Mukkamala, 2005; Niehoff Et Al., 2019; Tiwari Et Al., 2021).

O eletrocardiograma (ECG) representa um método diagnóstico não invasivo que registra graficamente os fenômenos elétricos associados à atividade cardíaca. Esta técnica baseia-se na captação, por meio de eletrodos cutâneos estrategicamente posicionados, dos potenciais de ação gerados sequencialmente durante os processos de despolarização e repolarização dos cardiomiócitos. Ele consiste em várias partes, incluindo a onda P que tem referência a despolarização atrial, o intervalo PR representa o início da despolarização atrial até o início da repolarização ventricular, o segmento PR, o complexo QRS representa a despolarização dos ventrículos, a onda T representa a repolarização ventricular, o intervalo QT compreende a despolarização e repolarização ventricular completa, o ponto J é a marca de transição entre a despolarização ventricular rápida e o início da repolarização ventricular, o segmento ST e a onda U. O intervalo de tempo entre duas ondas RR sucessivas no ECG é chamado de período cardíaco (Elahi; Mukkamala, 2005; Hall; Guyton, 2011).

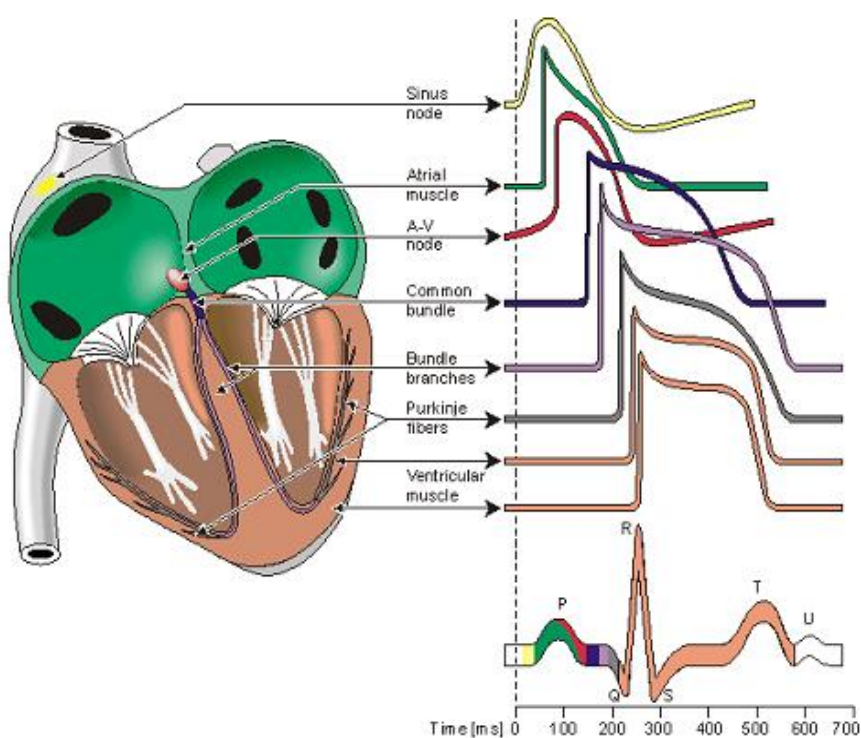


Figura 1: Traçado eletrocardiográfico.**Fonte:** (Tarvainen Et Al., 2014)

A frequência cardíaca (f) é o inverso do período (T), ou seja, $f = 1 / T$. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) refere-se à flutuação na frequência dos batimentos cardíacos (Figura 2). A análise da VFC baseia-se na mensuração dos intervalos RR, os quais podem ser obtidos por meio de dispositivos eletrocardiográficos, sistemas de aquisição de sinais com conversão analógico-digital e monitores de ritmo cardíaco de alta precisão. Esses intervalos são captados por eletrodos de superfície posicionados em pontos específicos do corpo (Hall; Guyton, 2011; Pinheiro Et Al., 2015; Rajendra Acharya Et Al., 2006).

A VFC e a frequência cardíaca são dois indicadores diferentes, a FC é o cálculo da contagem dos batimentos cardíacos em um minuto, enquanto a VFC muda no tempo quando um único batimento cardíaco é registrado (Niehoff Et Al., 2019; Siepmann Et Al., 2008; Tiwari Et Al., 2021).

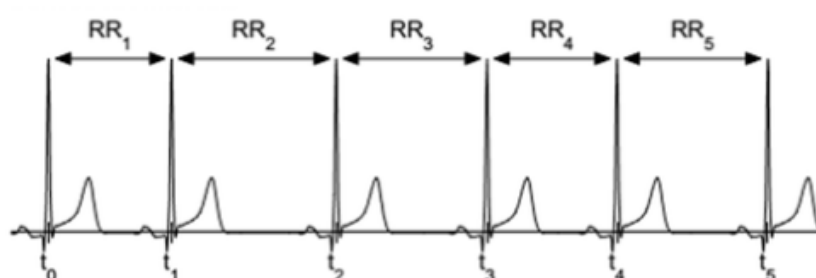
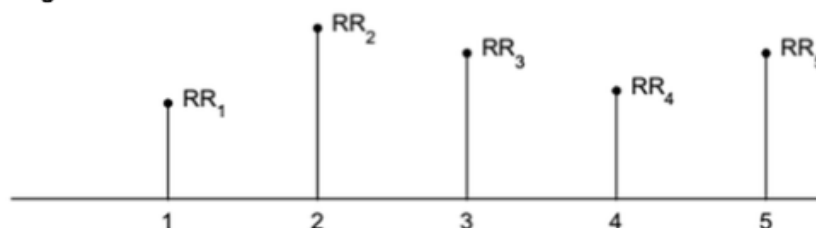
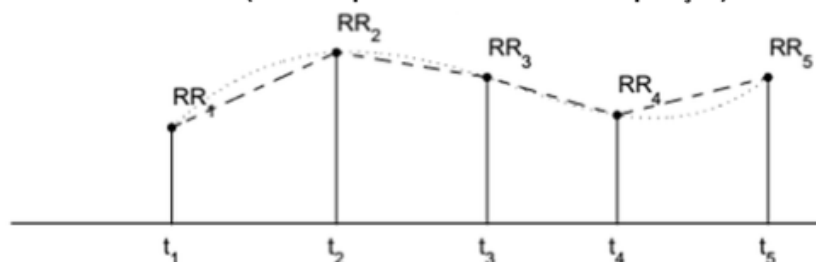
Intervalos RR derivados**Tacograma de intervalos RR****Série de intervalos RR (com dois possíveis métodos de interpolação)**

Figura 2: Derivação de dois sinais da VFC a partir do ECG: o tacograma intervalar (painel central) e interpolação de séries de intervalos RR.

Fonte: (Tarvainen Et Al., 2014).

A relação entre fármacos e o risco de Torsades de Pointes (TdP) envolve mecanismos complexos de interação com os canais iônicos cardíacos. A maioria dos medicamentos associados a esta arritmia ventricular atua principalmente através do bloqueio dos canais hERG (Kv11.1), responsáveis pela corrente rápida de potássio (IKr) durante a repolarização cardíaca. Este bloqueio resulta em um prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, aumento da duração do potencial de ação e maior dispersão da repolarização ventricular - fatores que criam o substrato elétrico ideal para o desenvolvimento de TdP. Entretanto, o panorama farmacológico revela importantes nuances. Alguns fármacos apresentam um perfil de risco significativamente menor para induzir TdP, apesar de também atuarem nos canais hERG. Esta aparente contradição explica-se pelo seu mecanismo de ação adicional: o bloqueio simultâneo de correntes internas tardias de sódio (INa-L) ou cálcio (ICa-L). Este efeito combinado cria um balanço eletrofisiológico que compensa o prolongamento da repolarização causado pelo bloqueio de hERG. (Feitosa Et Al., 2020; Fenichel Et Al., 2004; Redfern Et Al., 2003).

Estudos científicos demonstram que os fármacos bloqueadores de canais de potássio - sejam eles agentes "puros" (que atuam especificamente no canal hERG) ou "mistos" (com ação em múltiplos canais iônicos) - exercem seu principal efeito farmacológico através do prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. Esse fenômeno ocorre devido à inibição da corrente rápida de potássio (IKr), uma das principais correntes repolarizantes no miocárdio ventricular. A dofetilida, um antiarrítmico classe III prototípico, exemplifica esse mecanismo de ação. Como bloqueador seletivo dos canais hERG que medeiam a IKr, ela age especificamente reduzindo o efluxo de íons potássio durante a fase 3 do potencial de ação, prolongando a duração do potencial de ação cardíaco, aumentando o período refratário efetivo (Feitosa Et Al., 2020).

Portanto, no presente estudo, temos como objetivo determinar os efeitos dos bloqueadores dos canais de potássio cardíaco e nos índices lineares e não lineares de variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino.

1.3 Medicamentos Utilizados

1.3.1 Dofetilida

A dofetilida representa um agente antiarrítmico classe III amplamente empregado no manejo da fibrilação atrial persistente, cujo mecanismo de ação primário consiste no bloqueio seletivo da corrente rápida de potássio (I_{Kr}) nos cardiomiócitos. Este fármaco exerce seus efeitos terapêuticos através da modulação dos processos de repolarização celular, atuando especificamente nos canais hERG ($Kv11.1$) responsáveis pela corrente I_{Kr} . Do ponto de vista eletrofisiológico, o potencial de ação cardíaco resulta de um delicado equilíbrio iônico: durante a despolarização, ocorre um influxo maciço de íons sódio (Na^+) através dos canais rápidos de Na^+ , seguido por um influxo sustentado de cálcio (Ca^{2+}) via canais do tipo L. Estes processos determinam as fases 0 e 2 do potencial de ação, respectivamente. A repolarização (fases 3 e 4), por sua vez, é mediada principalmente pelo efluxo de íons potássio (K^+) através de múltiplas correntes, sendo a I_{Kr} uma das mais importantes para a terminação do potencial de ação (Mounsey; Dimarco, 2000; Roukoz; Saliba, 2007).

Os antagonistas específicos do canal de potássio I_{Kr} são classificados como antiarrítmicos de classe III puros, uma vez que sua principal ação farmacológica consiste no prolongamento da duração do potencial de ação cardíaco, refletido eletrocardiograficamente pelo aumento do intervalo QT. Embora esse mecanismo seja eficaz na supressão ou terminação de arritmias dependentes de reentrada, ele também está associado a um risco significativo de prolongamento excessivo do intervalo QT, o que pode precipitar o surgimento de taquicardia ventricular polimórfica (Mounsey; Dimarco, 2000; Roukoz; Saliba, 2007).

A dofetilida bloqueia o I_{Kr} em todo tecido miocárdio com alta potência. O bloqueio é dependente da voltagem e comum em potenciais despolarizados, não ocorrendo no músculo quando em estado de repouso, mas se desenvolve na despolarização. O bloqueio do I_{Kr} pela dofetilida aumenta à medida que a concentração extracelular de potássio diminui (Mounsey; Dimarco, 2000; Roukoz; Saliba, 2007).

O bloqueio de I_{Kr} pela dofetilida não é influenciado pela frequência cardíaca. Entretanto, em células e no coração intactos, observa-se uma redução nos efeitos da dofetilida em prolongar o potencial de ação e o intervalo QT à

medida que a frequência cardíaca aumenta. Isso resulta em uma dependência inversa de uso na prática. Esse fenômeno é atribuído ao aumento induzido pela frequência de outras correntes iônicas de repolarização, principalmente I_{Kr} , que compensam parcialmente os efeitos da dofetilida. Além disso, a acumulação de íons de potássio nos espaços intracelulares diminui o bloqueio de I_{Kr} , pela dofetilida e amplifica a magnitude de I_{Kr} , (Mounsey; Dimarco, 2000; Roukoz; Saliba, 2007).

1.3.2 Mexiletina

A mexiletina é uma amina primária com propriedades estruturais semelhantes à lidocaína. Amplamente utilizada para suprimir arritmias ventriculares, a mexiletina também desempenha um papel no tratamento da neuropatia periférica e da dor crônica. No entanto, seu uso é limitado devido ao extenso perfil de efeitos colaterais. As diretrizes de 2017 da AHA/ACC/HRS para arritmias ventriculares forneceram informações sobre o uso da mexiletina em pacientes com síndrome do QT longo tipo III que apresentam TdP (Olleik Et Al., 2023; Wilde; Langendijk, 2007).

A mexiletina é eficaz no tratamento da síndrome do QT longo tipo III devido à sua capacidade de inibir o aumento da corrente tardia de sódio (I_{Na-L}). Este medicamento oral bloqueia os canais de sódio nos miócitos cardíacos e nas células nervosas, afetando a fase 0 do potencial de ação do miócito cardíaco. Seu mecanismo de ação pode ser generalizado como Classe 1B de antiarrítmicos (Olleik Et Al., 2023).

O potencial de ação do miócito cardíaco é dividido em cinco fases distintas (Fases 0 a 4), onde os canais de sódio são responsáveis pela despolarização da membrana. Os antiarrítmicos Classe 1B têm uma afinidade maior pelos canais de sódio em estado despolarizado, o que os torna valiosos no tratamento de arritmias isquêmicas (Olleik Et Al., 2023; Reyes Del Paso Et Al., 2013).

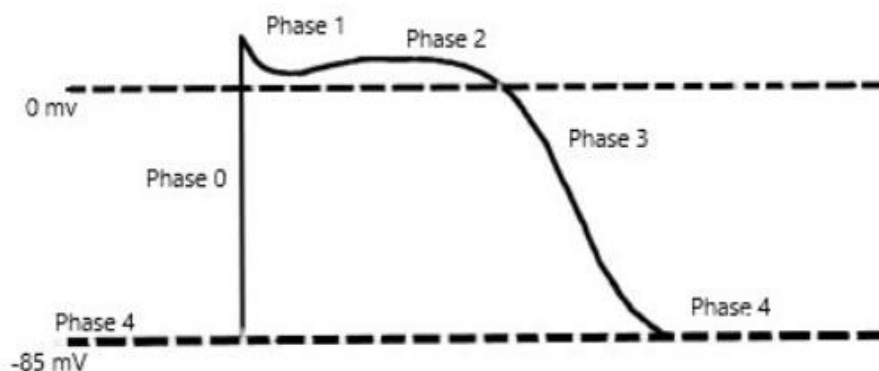


Figura 3: Potencial de Ação do Miócito Cardíaco

Fonte: (Olleik Et Al., 2023)

1.3.3 Lidocaína

A lidocaína é classificada como antiarrítmica classe 1B, sendo utilizada pela primeira vez com essa finalidade em 1950. Em 1988 MacMahon et al. Publicou resultados de ensaios clínicos randomizados associados a redução de fibrilação ventricular (FV), com ação predominante no bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem e pH. Tem sido o antiarrítmico de escolha por diversas décadas, especialmente para arritmias ventriculares. O fármaco exerce sua ação farmacológica ao se ligar preferencialmente aos canais de sódio em estado inativado, promovendo dois efeitos eletrofisiológicos principais: (1) aumento significativo do período refratário efetivo e (2) redução da amplitude e duração do potencial de ação (Güler Et Al., 2023).

A modulação simultânea da duração do potencial de ação e do período refratário efetivo representa uma estratégia farmacológica eficaz no manejo de taquiarritmias por reentrada. A diminuição do potencial de ação reduz a excitabilidade tecidual, enquanto o prolongamento do período refratário promove a descontinuidade dos circuitos arrítmicos, criando assim uma barreira funcional à manutenção do mecanismo de reentrada. De acordo com dados experimentais, o efeito mais proeminente é observado nas fibras de Purkinje, seguidas pelas células ventriculares. O efeito sobre o tecido atrial é bastante baixo e observado apenas em níveis mais elevados de concentração de perfusão (Güler Et Al., 2023).

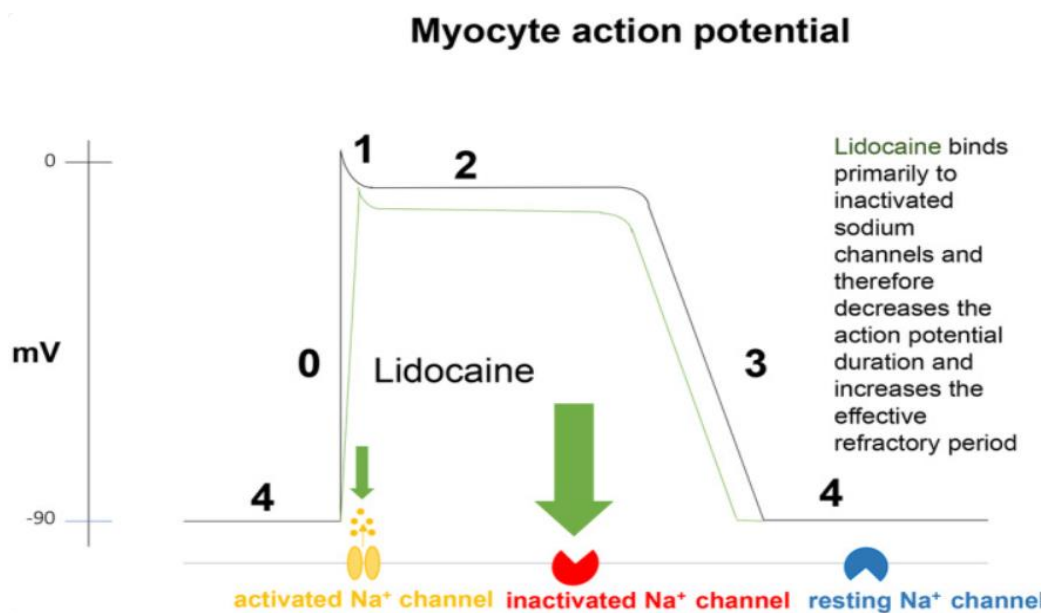


Figura 4: Mecanismo celular da Lidocaína.

Fonte: (Güler Et Al., 2023).

1.3.4 Moxifloxacin

A moxifloxacin, uma fluoroquinolona de quarta geração aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em 1999, caracteriza-se como alternativa terapêutica eficaz no manejo de infecções do trato respiratório inferior, em virtude de seu amplo espectro de atividade contra patógenos bacterianos atípicos, incluindo *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella pneumophila*, aliado a um perfil farmacocinético otimizado que possibilita administração em dose única diária. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição das enzimas DNA girase e topoisomerase IV, resultando em interferência na replicação e reparo do DNA bacteriano. Adicionalmente, sua biodisponibilidade oral elevada e prolongada meia-vida permitem um regime posológico simplificado, melhorando a adesão terapêutica. (Humma; Patel, 2024; Woodhead Et Al., 2011; Zhanel; Noreddin, 2001).

A Moxifloxacin é recomendada o tratamento principalmente de pneumonia adquirida na comunidade, estudos mostram que pode ser ocasionalmente utilizada para infecção do trato urinário não exacerbados, para exacerbação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), e para tuberculose multirresistente por diretrizes da American Thoracic Society (ATS), da Infectious Diseases Society of America (IDSA), do Centers for Disease

Control and Prevention (CDC) e da European Respiratory Society (ERS), contudo, reserva-se o uso para situações onde os antibióticos alternativos mostram-se ineficazes devido a resistência bacteriana (Humma; Patel, 2024; Khan Et Al., 2018).

Seu mecanismo de ação se dá através da inibição da síntese da replicação do DNA bacteriano, especificamente a DNA girase topoisomerase IV. Quando o fármaco entra em contato com a bactéria, ele impede a capacidade da bactéria de desenrolar e reparar as fitas de DNA, resultando em um dano no DNA e inibindo o crescimento bacteriano e sua reprodução (Humma; Patel, 2024)

A classificação enquanto fluoroquinonas se dá pela estrutura química do fármaco, com uma afinidade para atingir patógenos predominantes do trato respiratório, principalmente com as bactérias *pneumonia por S, M pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* (Humma; Patel, 2024).

A farmacocinética da Moxifloxacina possui uma meia vida de 6-12 horas, suportando uma dosagem uma vez ao dia na maioria dos cenários clínicos. Relata que o fármaco possui uma biodisponibilidade estimada em cerca de 90-99%, sem necessidade de reajuste em casos de insuficiência renal ou hepática moderada. Sua absorção possui como principais tecidos como pulmão, pele, próstata, com uma penetração favorável em líquido cefalorraquidiano. O metabolismo possui foco hepático e uma excreção de 45% a 48% através da urina, o restante é eliminada através das fezes (Humma; Patel, 2024) .

O bloqueio do hERG é atualmente o mecanismo mais bem documentado envolvido no prolongamento do intervalo QT, o principal mecanismo que leva à TdP, termo cunhado em 1966 para descrever uma taquicardia ventricular polimórfica, induzida por drogas, uma arritmia ventricular rara (geralmente com incidência menor que 1 em 100.000), mas potencialmente fatal, devido ao risco subsequente de fibrilação ventricular e morte súbita. Estudos tem comprovado a alterações modestas no intervalo QT e raramente arritmias ventriculares TdP associadas ao uso de moxifloxacina (Raschi Et Al., 2008).

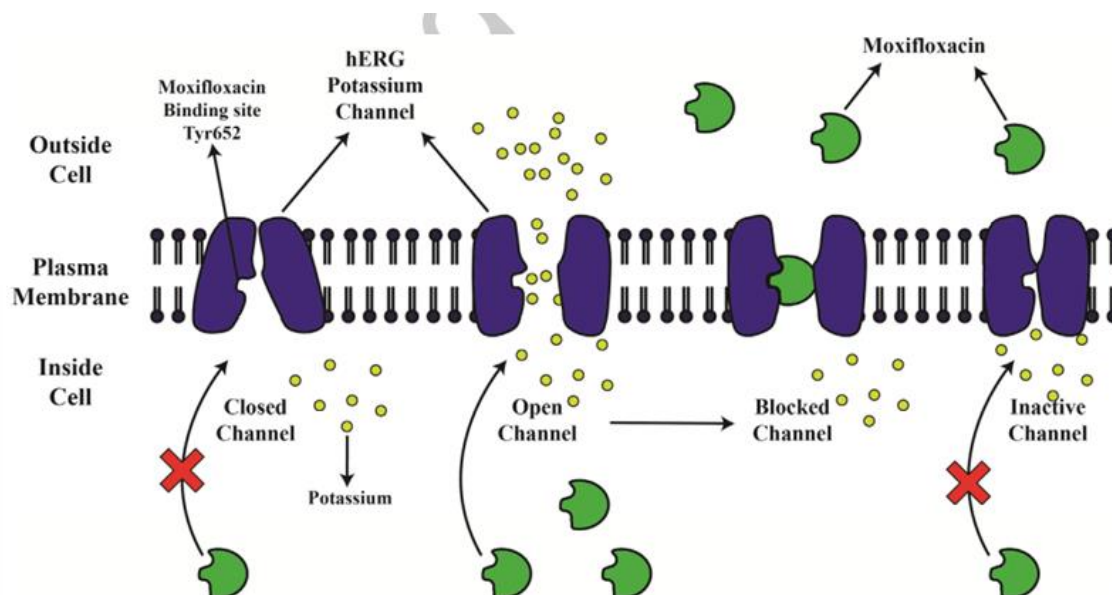


Figura 5: Mecanismo do bloqueador do canal de hERG pela moxifloxacina

Fonte: (Khan Et Al., 2018).

1.3.5 Diltiazem

O diltiazem é um agente cardiovascular pertencente à classe farmacológica dos bloqueadores de canais de cálcio não-dihidropiridínicos, especificamente classificado como uma benzotiazepina. Este artigo revisa seu mecanismo de ação molecular e seus efeitos fisiológicos integrados no sistema cardiovascular, com ênfase em suas aplicações clínicas. O diltiazem exerce seus efeitos farmacológicos através da ligação seletiva aos canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L (CaV1.2), predominantemente localizados no sistema de condução cardíaca (nó sinusal e nó atrioventricular), nos miócitos ventriculares, na musculatura lisa vascular. Sua ação principal consiste na inibição do influxo de íons cálcio durante a fase 2 do potencial de ação, resultando em redução da corrente lenta de cálcio (ICa-L), diminuição da liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. Atenuação do acoplamento excitação-contração (Talreja; Cassagnol, 2024).

Esse fármaco é amplamente utilizado na clínica com finalidade antiarrítmica, anti-hipertensivo e antianginoso. As indicações aprovadas pela FDA são arritmias atriais, taquicardia supraventricular paroxística, hipertensão, angina estável crônica e angina devido a espasmo da artéria coronária (Talreja; Cassagnol, 2024).

Sua farmacocinética se dá através da absorção pelo trato gastrointestinal, sofrendo um metabolismo de primeira passagem, resultando em uma biodisponibilidade de aproximadamente 40%, com um início de 30 a 60 minutos. A meia vida de eliminação plasmática após a administração gira em torno de 3-4,5 horas, com um metabolismo pelo sistema citocromo P450 e é um inibidor do CYP3A4, que pode levar a interações medicamentosas, além disso, sofre metabolismo extenso em que 2% a 4% da droga inalterada aparece na urina (Talreja; Cassagnol, 2024).

1.4 Parâmetros da VFC: Índices da VFC lineares no domínio do tempo

Os índices no domínio do tempo são baseados em intervalos normais (normal-normal, ou NN) batimento a batimento, e os mais comumente utilizados, bem como seus efeitos cardiovasculares, são descritos na Tabela 1 (Pinheiro Et Al., 2015).

Tabela 1: Parâmetros da VFC no domínio do tempo e seus efeitos cardiovasculares.

	Parâmetros da VFC	Atividade Simpática ou Parassimpática
Variáveis no domínio do tempo	SDNN Desvio padrão dos espaços RR (Campos et al., 2013), (Harris Et Al., 2014). $SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (RR_j - \overline{RR})^2}$	Ambos, mas principalmente simpática.
	RMSSD Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (Rapenne Et Al., 2000). $RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (RR_{j+1} - RR_j)^2}$	Parassimpática. Índice da VFC a curto prazo (Harris Et Al., 2014).

representação desta análise não linear têm-se os *plots* de Poincaré, os quais representam um gráfico bidimensional da correlação entre intervalos RR consecutivos, em que cada intervalo é representado graficamente contra o próximo, analisando os sistemas parassimpático (SD1) e simpático (SD2), que descrevem a VFC a curto e a longo prazo, respectivamente (Figura 10) (Campos Et Al., 2013; Pinheiro Et Al., 2015).

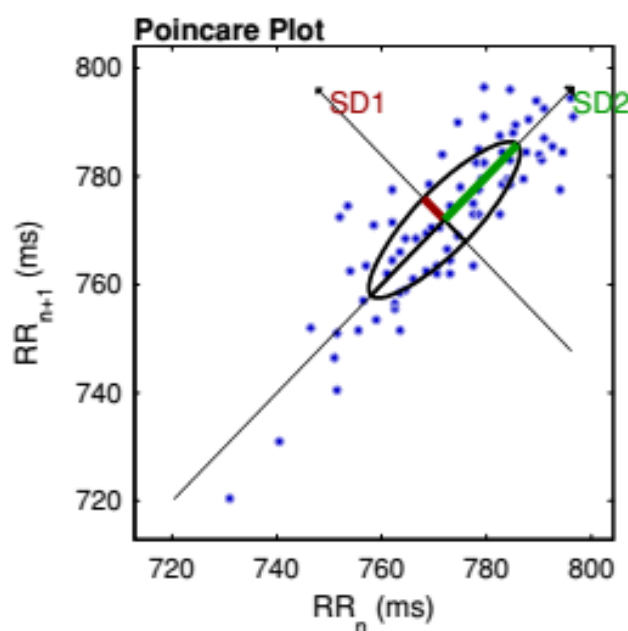


Figura 6: Análise dos Plots de Poincaré, onde SD1 descreve a VFC a curto prazo e SD2 descreve a VFC a longo prazo.

Fonte: (Tarvainen Et Al., 2014).

Os índices não lineares no domínio do tempo frequentemente utilizados e seus efeitos cardiovasculares são descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros da VFC de medidas não lineares e seus efeitos cardiovasculares.

Parâmetros da VFC		Atividade Simpática ou Parassimpática
Medidas não lineares	SD1	Parassimpática (Brennan;
	Descreve a VFC a curto prazo.	Palaniswami; Kamen, 2001;
	$SD1^2 = \frac{1}{2} SDSD^2$	Hoshi Et Al., 2013).

	SD2 Descreve a VFC a longo prazo. $SD2^2 = 2SDNN^2 - \frac{1}{2}SDSD^2$	Simpática (Brennan; Palaniswami; Kamen, 2001; Hoshi Et Al., 2013).
--	--	--

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; (Pinheiro Et Al., 2015).

1.4.2 Índices no domínio da frequência

Dados fisiológicos coletados em uma série de tempo podem ser considerados como uma somatória de oscilações sinusoidais com diferentes frequências. Para converter análises no domínio do tempo em domínio da frequência, é necessária a utilização da Transformada Rápida de Fourier (FFT), uma transformação matemática desenvolvida por Baptiste Joseph Fourier (1768-1830) há mais de dois séculos (Campos Et Al., 2013).

Este conceito de transformação baseia-se no fato de que uma Série de Fourier (Figura 7) expressa ondas periódicas como uma soma de exponenciais complexas, todas com o mesmo período (Walker, 1996).

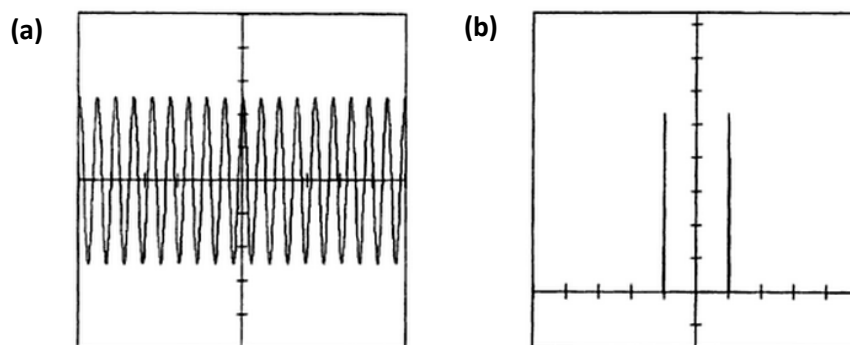


Figura 7: Gráfico no domínio do tempo (a); gráfico no domínio da frequência (b).

Fonte: (Walker, 1996).

Assim, o teorema que Jean Baptiste Joseph Fourier desenvolveu demonstra que toda forma de onda periódica pode ser decomposta em ondas senoidais (harmônicas), pares e ímpares (Figura 8). A somatória destas ondas harmônicas (k) pode ser realizada em qualquer sinal periódico (Walker, 1996).

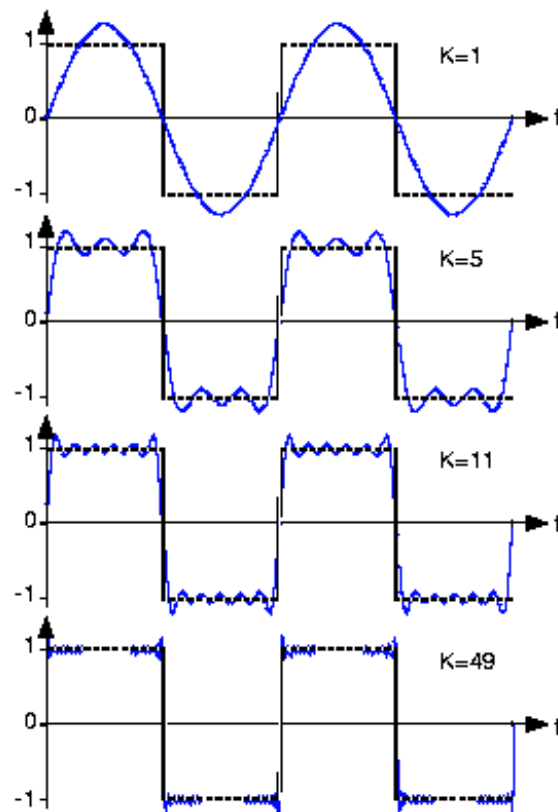


Figura 8: Composição de uma onda quadrada a partir da somatória de ondas harmônicas.
Fonte: Adaptado de Puhlmann, 2014.

A relação entre sinais senoidais e exponenciais complexos é descrita na *fórmula de Euler*, pois estes sinais desempenham papel fundamental nas representações de Fourier (Walker, 1996).

$$e^{ix} = \cos(x) + i \sin(x)$$

Onde, e = número de Euler (base do logaritmo natural); x = argumento real; $\cos$ = cosseno; $i = \sqrt{-1}$ unidade imaginária (número complexo); $\sin$ = seno.

A FFT é uma operação matemática que transforma sinais no domínio do tempo em domínio da frequência de forma direta, utilizando para isso o teorema de Fourier o qual aplica-se para qualquer sinal periódico ou não periódico.

A análise linear da VFC no domínio da frequência emprega algoritmos matemáticos a atribuição de frequências, como descrito acima. A unidade típica de frequência é Hertz (Hz), que equivale a um ciclo por segundo. A partir de gravações contínuas da frequência cardíaca, a potência total (Total Power - TP) decompõe-se em três bandas distintas de muito baixa, baixa e alta frequências nos seres humanos (Campos Et Al., 2013; Pinheiro Et Al., 2015).

Os índices no domínio da frequência comumente utilizados e seus efeitos cardiovasculares são descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros da VFC no domínio da frequência e seus efeitos cardiovasculares.

	Parâmetros da VFC	Atividade Simpática ou Parassimpática
Variáveis no domínio da frequência	VLF Muito baixa frequência.	Ambas. Depende do sistema renina-angiotensina (Pinheiro Et Al., 2015)
	LF da variação RR Banda de baixa frequência.	Simpática e barorreflexa (Risk Et Al., 2001)
	HF Banda de alta frequência.	Parassimpática (Risk Et Al., 2001)
	Índice HF/LF Razão entre as bandas de alta e baixa frequência.	Balanço entre as duas atividades (Risk Et Al., 2001)
	Total Power Estima a potência total.	Reflete todos os componentes cíclicos da VFC (Risk Et Al., 2001)

VFC: variabilidade da frequência cardíaca;(Pinheiro Et Al., 2015)

Portanto, estudar o sistema nervoso autônomo através de uma análise matemática da VFC de pacientes do sexo feminino e masculino, poderá nos fornecer um método de previsão de efeitos adversos associados a uma piora do quadro clínico com o intuito de prevenção.

2.0 OBJETIVO GERAL

Analisar os efeitos da administração de Dofetilida, Lidocaína, Moxifloxacina e Mexiletina na VFC de adultos saudáveis, considerando sua relevância como biomarcador não invasivo da modulação autonômica cardíaca e seu potencial para prever eventos arrítmicos, especialmente em contextos em que esses fármacos podem alterar a condução cardíaca e o intervalo QT.

2.1 Objetivos Específicos

- 1- Comparar os parâmetros de VFC entre os grupos que receberam placebo antes e após a administração de cada um dos fármacos em estudo.
- 2- Avaliar diferenças nos índices de VFC entre homens e mulheres nos grupos placebo e nos grupos tratados com os fármacos em estudo.
- 3- Investigar se combinações farmacológicas (Moxifloxacina + Diltiazem, Mexiletina + Dofetilida e Lidocaína + Dofetilida) induzem alterações mais significativas na VFC em comparação com a administração isolada de Dofetilida ou placebo.

Assim, a hipótese principal deste estudo é que a administração de combinações farmacológicas (Moxifloxacina + Diltiazem, Mexiletina + Dofetilida e Lidocaína + Dofetilida) alterará significativamente os parâmetros da VFC em voluntários saudáveis quando comparada aos efeitos de fármacos individuais (Dofetilida isolada) ou placebo.

3.0 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no Instituto Nacional de Metrologia da Alemanha (Physikalisch- Technische Bundesanstalt-PTB), os quais foram disponibilizados no banco de dados online *Physionet* <https://physionet.org/content/ecgdmmlid/1.0.0/>, que é um recurso online para a divulgação e compartilhamento de sinais biomédicos gravados, além de software de código aberto para analisá-los. O *Physionet* é um repositório público no qual todos os conjuntos de dados já passaram por processos prévios de aprovação por comitês de ética institucionais e de consentimento dos participantes oferece facilidades para a análise cooperativa de dados e estudo de algoritmos matemáticos (Goldberger Et Al., 2000; Johannesen Et Al., 2016; Vicente; Strauss, 2016).

Este estudo foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinque e seguiu os princípios das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, elaboradas pelo Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Como esta pesquisa envolveu análise secundária de dados anonimizados do banco de dados PhysioNet, ela adere aos princípios éticos para pesquisa médica com seres humanos, sendo isenta de revisão ética adicional. O uso desses dados arquivados públicos está em conformidade com as diretrizes da Common Rule (45 CFR 46) para pesquisas isentas.

Os dados referentes aos traçados eletrocardiográficos (ECGs) foram coletados em um estudo randomizado de 19 voluntários saudáveis, 8 mulheres e 11 homens, com idade entre 18 e 35 anos. O estudo foi realizado em 5 períodos, 1) Placebo, 2) Moxifloxacino + Diltiazem, 3) Mexiletina + Dofetilida, 4) Lidocaína + Dofetilida e 5) Dofetilida isolada. A combinação de diltiazem com dofetilida não foi realizada devido a interações farmacológicas conhecidas (Vicente; Johannesen; Strauss, 2016).

Tabela 4: Cronograma dos Períodos de Tratamento e Coleta de Dados

Período	Intervenção	Via	Dose/Duração	Coleta ECG	Amostras Farmacológicas	Intervalo
Placebo	Placebo	Oral ou IV	3x/dia (manhã, tarde, noite)	0,5 h (pré-dose) + 13 pós-dose (1,5 a 24 h)	12 amostras (30 e 120 min após cada dose)	1 semana
Moxifloxacino+Diltiazem	Moxifloxacino (IV) + Diltiazem (IV)	IV	- Dose de ataque: 60 min - Manutenção: 30 min (3x/dia)		12 amostras (30 e 120 min após cada dose)	1 semana
Mexiletina + Dofetilida	Mexiletina (oral) + Dofetilida (oral)	Oral	3x/dia, imediatamente após refeições		12 amostras (30 e 120 min após cada dose)	1 semana
Lidocaína + Dofetilida	Lidocaína (IV) + Dofetilida (oral)	Oral ou IV	- Lidocaína: Dose de ataque (60 min) + manutenção (30 min, 3x/dia) - Dofetilida: Oral 3x/dia		12 amostras (30 e 120 min após cada dose)	1 semana
Dofetilida isolada	Dofetilida (oral)	Oral	3x/dia, imediatamente após refeições		12 amostras (30 e 120 min após cada dose)	1 semana

Fonte: (Vicente et al. 2016).

Durante cada período de tratamento, 12 amostras de sangue para realização dos testes de farmacocinética são obtidas juntamente com registros de ECG de 12 derivações correspondentes. As concentrações de drogas no plasma foram coletadas através do método validado de cromatografia líquida com espectroscopia de *tandem mass pelo FrontageLaboratories* (Exton, PA) (Vicente; Johannesen; Strauss, 2016).

Em cada período, as dosagens foram realizadas 3 vezes ao dia nos voluntários, sendo manhã, tarde e noite com objetivo de permitir uma avaliação dos efeitos de bloqueio da corrente de sódio tardiamente e dos níveis crescentes de sódio combinado com o bloqueio de canal de potássio hERG. A Dofetilida (*Tikosyn, Pfizer, New York, NY*) e a Mexiletina (*Teva Pharmaceuticals USA, North Wales, PA*) foram administradas por via oral imediatamente após as refeições, enquanto a moxifloxacina, diltiazem e lidocaína (*B. Braun Medical, Bethlehem, PA*), foram administradas por via intravenosa. As infusões intravenosas foram divididas em uma dose de ataque de 60 minutos, seguida por uma dose de manutenção de 30 minutos, cada fase do experimento durou 24h.

Foram colhidas amostras farmacocinéticas primárias aos 30 e 120 minutos após o início de cada uma das 3 doses diárias de manutenção, esperando que estivessem associadas a concentrações plasmáticas mais altas dos fármacos

administrados por via oral e intravenosa. Ocorreu um intervalo de 1 semana entre os períodos de tratamento.

Durante cada período, foram registrados ECGs contínuos em 500 Hz resolução de amplitude de 2,5 μ V usando o sistema Mortara Surveyor (Mortara, Milwaukee, WI). A partir do registro contínuo, foram obtidos três ECGs de 10 segundos antes da coleta de cada amostra farmacocinética em 14 pontos de tempo predefinidos: um ponto pré-dose (-0,5 h) e 13 pontos pós-dose (1,5, 2, 2,5, 3, 6,5, 7, 7,5, 8, 12, 12,5, 13, 13,5 e 24 h). Durante esses intervalos, os indivíduos permaneceram em repouso supino por 10 minutos.

Para cada um dos 14 momentos, foram selecionados três ECGs de 10 segundos e 12 derivações, com frequências cardíacas estáveis e qualidade de sinal máxima, utilizando o software Antares (AMPS-LLC, New York City, NY). Posteriormente, os ECGs resultantes foram aumentados de 500 para 1000 Hz. Não foram observados graves efeitos adversos (<10%) nos indivíduos testados (náuseas, vômitos, tonturas). Houve três desistências por efeitos adversos.

O desenho do estudo, que incorporou múltiplos períodos de tratamento e monitoramento detalhado do ECG, permitiu uma investigação aprofundada dos efeitos induzidos por fármacos na regulação autonômica cardíaca. A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) através da disponibilização dos dados brutos pelo Physionet, foi conduzida com a utilização do software Kubios HRV, uma ferramenta computacional validada internacionalmente para análise de parâmetros autonômicos cardíacos, possibilitando uma avaliação detalhada das respostas autonômicas cardíacas às diversas intervenções farmacológicas.

3.2 Análise dos dados da variabilidade da frequência cardíaca

A VFC foi determinada com base no intervalo RR, utilizando o software Kubios versão 3.5.0 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, do Departamento de Física da Universidade de Kuopio, Kuopio, Finlândia), que foi desenvolvido a partir da linguagem *Matlab* e ele precisa de outro software para executá-lo e o próprio *Matlab* tem esse ambiente que é gratuito, com modelos estatísticos lineares e não lineares.

Para garantir a qualidade dos dados analisados, este estudo realizou um rigoroso processamento dos sinais eletrocardiográficos, incluindo a correção de artefatos e batimentos ectópicos diretamente no software Kubios HRV. Os artefatos, compreendendo diversos tipos de ruídos e interferências presentes no sinal original, foram identificados e corrigidos através de algoritmos específicos. Paralelamente, os batimentos ectópicos - definidos como pequenas variações em relação ao ritmo cardíaco normal - foram igualmente tratados no próprio software Kubios.

A linguagem *Matlab* possui suas vantagens e desvantagens (Tabela 5), porém o software Kubios, possui qualidades que se sobressaem em relação as suas desvantagens (Tabela 5).

Tabela 5: Comparativos entre programas disponíveis para análise da VFC.

Matlab	
Vantagens	Desvantagens
Popular	Caro
Conteúdo sólido de funções	Os algoritmos são de propriedade
Pacote Simulink	Portabilidade mais difícil
	Não pode definir funções para arquivos com nomes diferentes
	A linguagem não é livre
Kubios (Matlab)	

Vantagens	Desvantagens
Gratuito e <i>user-friendly</i> Interface gráfica simples Maior quantidade de índices da VFC avaliados Diversos formatos de arquivos aceitos Ferramentas de fácil manuseio Manuais disponíveis e com conteúdo rico Suporte técnico rápido por parte dos desenvolvedores	Não possui frequências pré-definidas para animais. Não faz FFT em tempo real. Padronização específica somente para humanos.

Fonte: (Pinheiro Et Al., 2015; Tarvainen Et Al., 2014).

O software Kubios com algoritmos para *Matlab* avalia os índices da VFC no domínio do tempo (Média RR, SDNN, Média HR, STD HR, RMSSD, TINN, Triangular index, SDANN, NN50, pNN50, SD1 e SD2) e da frequência (VLF, LF, HF, LF/HF, Total power, em milissegundos, unidades normalizadas e porcentagem) (Figuras 14, 15 e 16). É um software que tem sido amplamente utilizado na avaliação da VFC (Johannesen Et Al., 2016; Kemp Et Al., 2012; Patron Et Al., 2012; Shi; Fang; Yu, 2013; Tarvainen Et Al., 2014).

A variabilidade da frequência cardíaca (HRV) linear foi avaliada nos domínios do tempo e da frequência por meio de cálculos estatísticos dos intervalos R-R consecutivos, utilizando as seguintes medidas: desvio padrão dos intervalos R-R normais (SDNN), raiz quadrada da média dos sucessivos intervalos R-R (RMSSD), índice triangular (RRtri) e interpolação triangular dos intervalos R-R (TINN) (Shi; Fang; Yu, 2013).

A HRV linear também foi avaliada no domínio da frequência por meio da análise espectral com Transformada de Fourier Rápida (FFT), considerando os seguintes parâmetros:

1. Baixa frequência (LF; 0,04–0,15 Hz)
2. Alta frequência (HF; 0,15–0,4 Hz)
3. Relação LF/HF

Utilizamos tanto valores absolutos (ms^2) quanto valores normalizados (LFnu e HFnu) para comparação entre os grupos.

As propriedades não lineares da HRV foram analisadas por meio de gráficos de Poincaré, nos quais foi ajustada uma elipse e calculados dois índices: SD1 (desvio padrão dos pontos perpendiculares à linha de identidade) e SD2 (desvio padrão ao longo da linha de identidade). A análise da HRV foi realizada utilizando o software Kubios HRV.

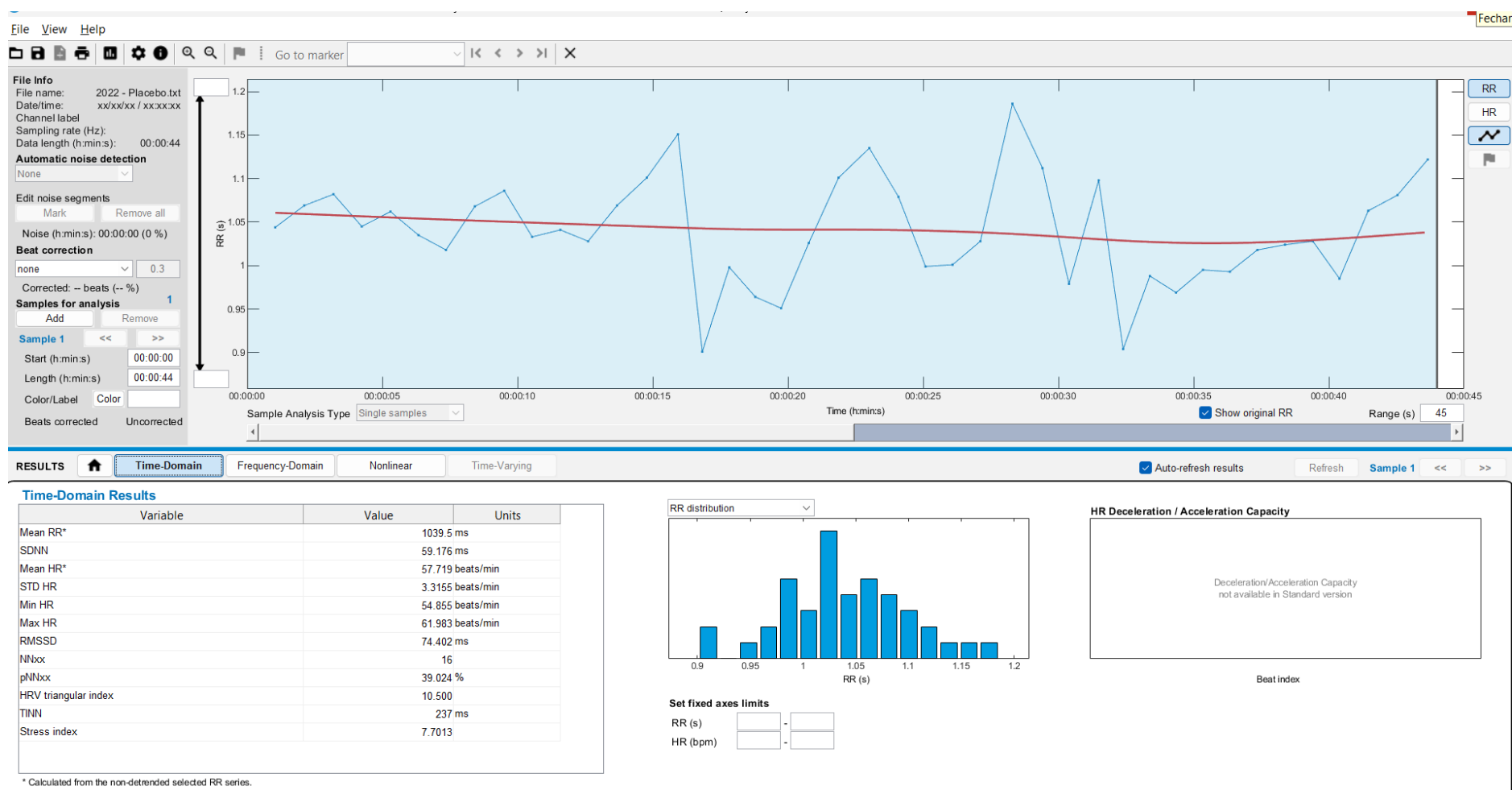


Figura 9: Interface gráfica do Software Kubios com resultados para análise de índices no domínio do tempo (algoritmo para Matlab).

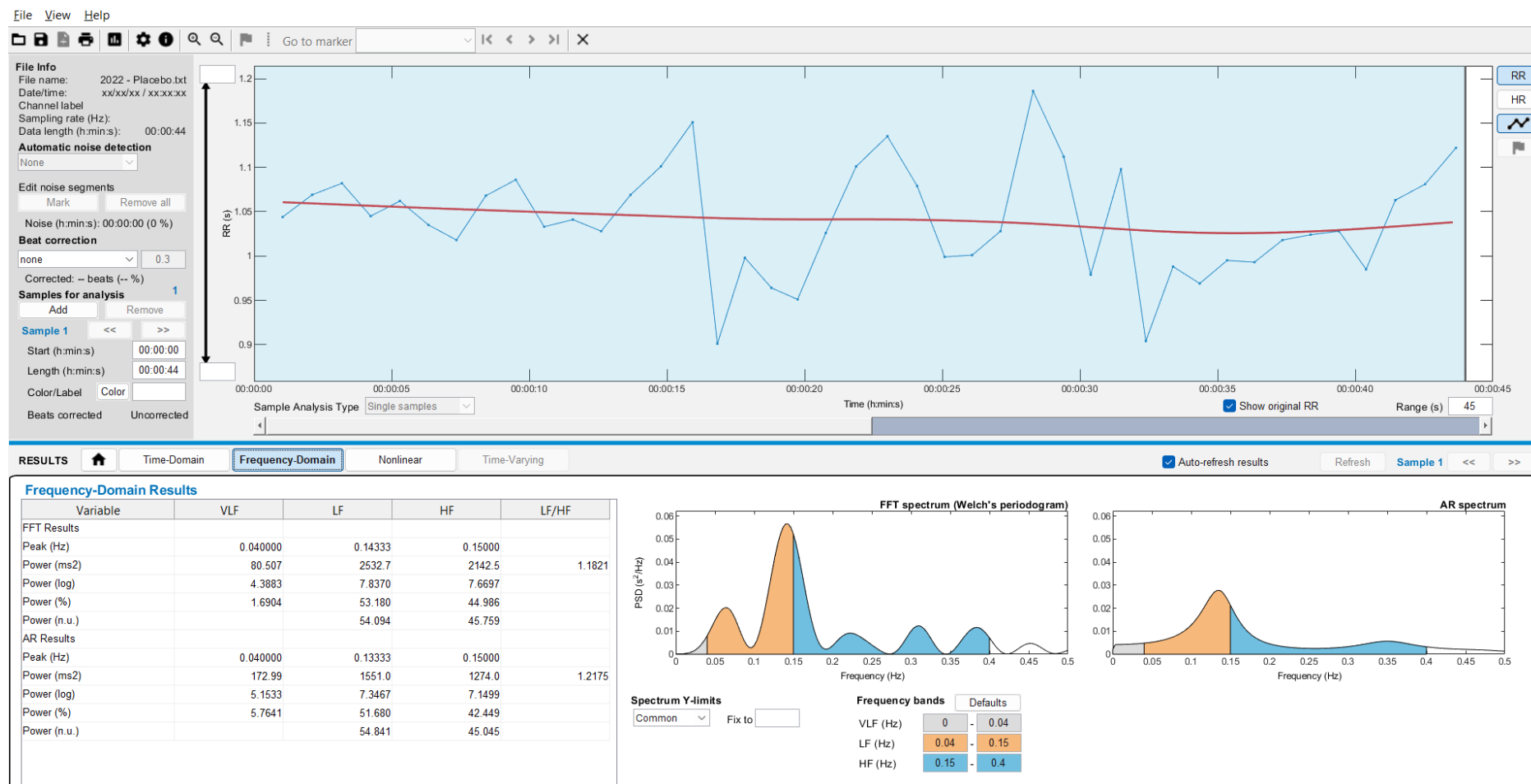


Figura 10: Interface gráfica do Software Kubios com resultados para análise de índices no domínio da frequência (algoritmo para Matlab).

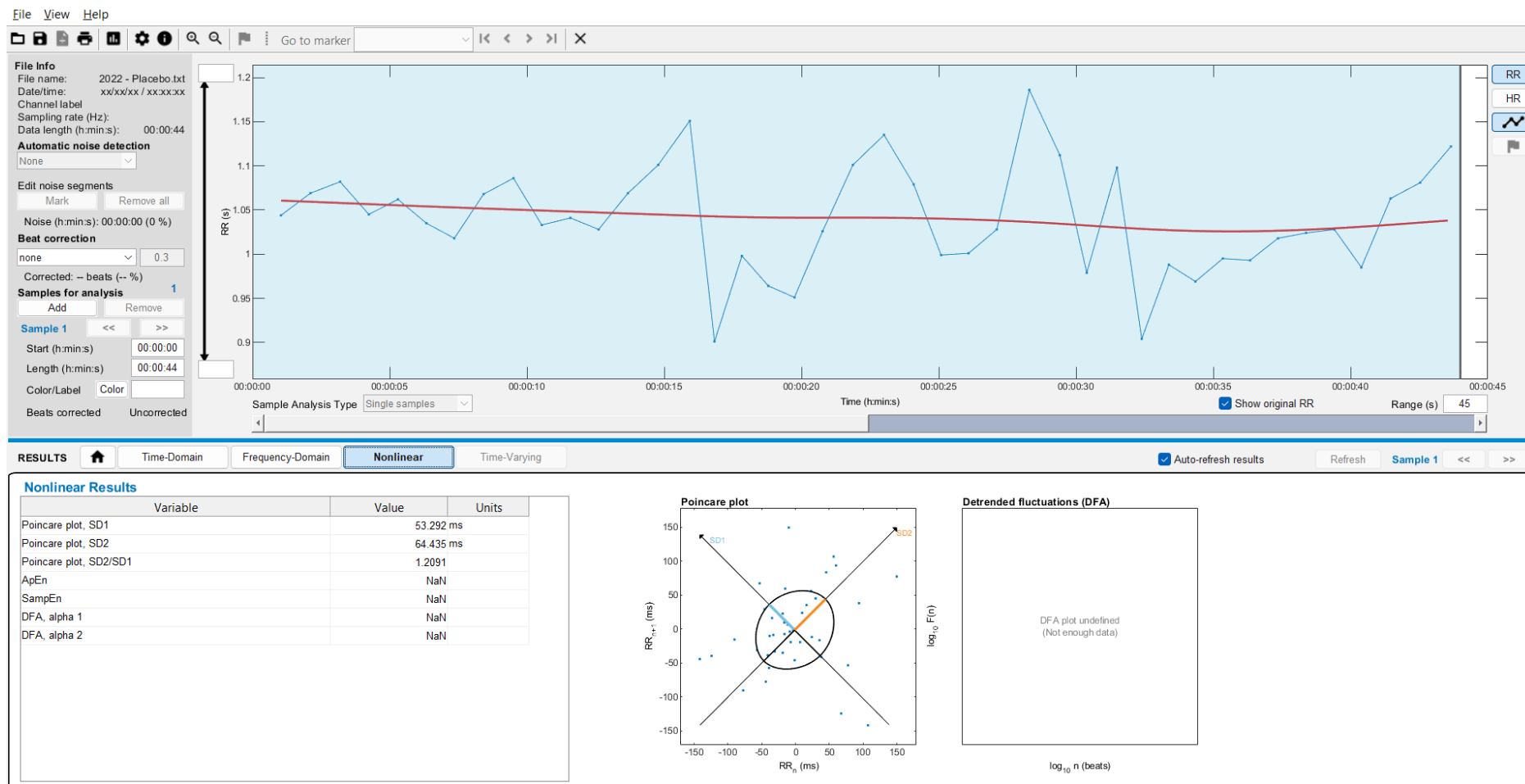


Figura 11: Interface gráfica do Software Kubios com resultados para análise de índices não lineares (algoritmo para Matlab).

3.3 Análise estatística dos resultados

Para comparação entre os grupos de homens e mulheres, foi realizado o método estatístico “*dunnett's multiple comparisons test*”. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism versão 6.0 E para Mac OS X (GraphPad Software, La Jolla, Califórnia, EUA; www.graphpad.com). As diferenças foram consideradas significativas quando a probabilidade de um erro tipo I foi menor que 5% ($p < 0,05$). Os índices da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) avaliados neste estudo são apresentados como mediana e intervalo interquartil devido à não normalidade na distribuição dos dados.

Os testes estatísticos foram realizados utilizando o software SPSS. Os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk foram aplicados para verificar a normalidade dos dados.

O teste ANOVA para medidas repetidas (análise de variância) e o teste de Friedman foram utilizados, respectivamente, como testes paramétricos e não paramétricos para determinar se havia diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros de HRV após os diferentes tratamentos sucessivos: Placebo, Moxifloxacino + Diltiazem, Mexiletina + Dofetilida, Lidocaína + Dofetilida e Dofetilida isolada, em ambos os sexos.

As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando a probabilidade de erro foi inferior a 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

Os indivíduos saudáveis que participaram desse estudo duplo-cego randomizado possuíam uma idade entre 18 e 35 anos, sendo do sexo feminino e masculino, não houve diferença considerável entre a idade.

4.1 Diferenças Sexuais Específicas E Respostas Aos Medicamentos

4.1.1 Características Basais

Nossos achados revelaram diferenças significativas nas características basais dos intervalos médios de RR entre indivíduos do sexo masculino e feminino. No baseline (placebo), as mulheres apresentaram intervalos de RR naturalmente mais curtos ($873,5 \text{ ms} \pm 54,85$) em comparação com os homens ($978 \text{ ms} \pm 31,05$), o que corresponde a frequências cardíacas basais mais altas nas mulheres ($68,88 \text{ bpm} \pm 4,22$) em comparação aos homens ($61 \text{ bpm} \pm 24,73$), conforme mostrado na Tabela 6.

Os dados revelaram padrões distintos na forma como homens e mulheres responderam a diversos tratamentos cardíacos com medicamentos. As mulheres mostraram consistentemente maior sensibilidade a todas as intervenções medicamentosas, com os efeitos mais pronunciados observados para a combinação de moxifloxacino e diltiazem.

Os efeitos mais pronunciados observados com a combinação de moxifloxacino + diltiazem foram que as mulheres apresentaram uma diminuição de 11,25% no intervalo de RR e um aumento de 10,96% na frequência cardíaca (Tabela 6). Já os homens apresentaram uma diminuição de 7,86% no intervalo de RR e um aumento de 7,87% na frequência cardíaca (Tabela 6).

As combinações de medicamentos podem ser classificadas pela magnitude de seus efeitos (do mais forte ao mais fraco) como:

1. Moxifloxacino + Diltiazem
2. Mexiletina + Dofetilida
3. Lidocaína + Dofetilida
4. Dofetilida isolada

Essa classificação se manteve verdadeira para ambos os sexos, embora as mulheres tenham mostrado consistentemente uma resposta aproximadamente 1,5

vezes maior em magnitude em comparação com os homens. Dofetilida isolada produziu os menores efeitos em ambos os sexos, sugerindo que as terapias combinadas têm impactos mais pronunciados nos parâmetros de tempo cardíaco.

Ao analisar a frequência cardíaca (HR), observamos tendências que espelhavam as mudanças nos intervalos de RR (Figuras 12 e 13), com as mulheres apresentando aumentos maiores na frequência cardíaca, particularmente sob o tratamento com moxifloxacino e diltiazem (Figura 13).

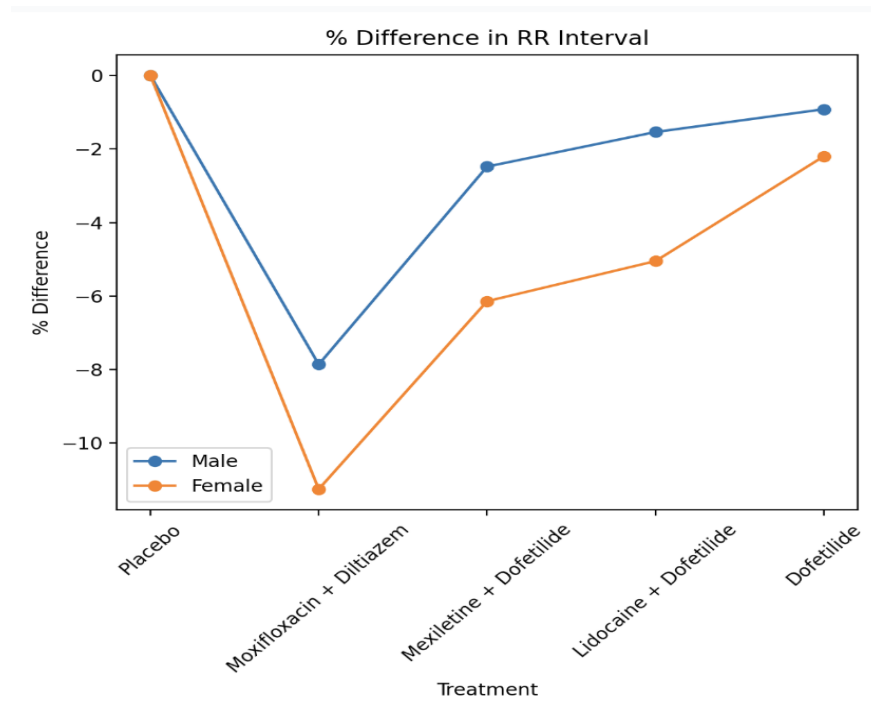


Figura 12 (% Diferença no Intervalo de RR): Este gráfico ilustra a mudança percentual no intervalo de RR para homens e mulheres em diferentes tratamentos em comparação com o placebo.

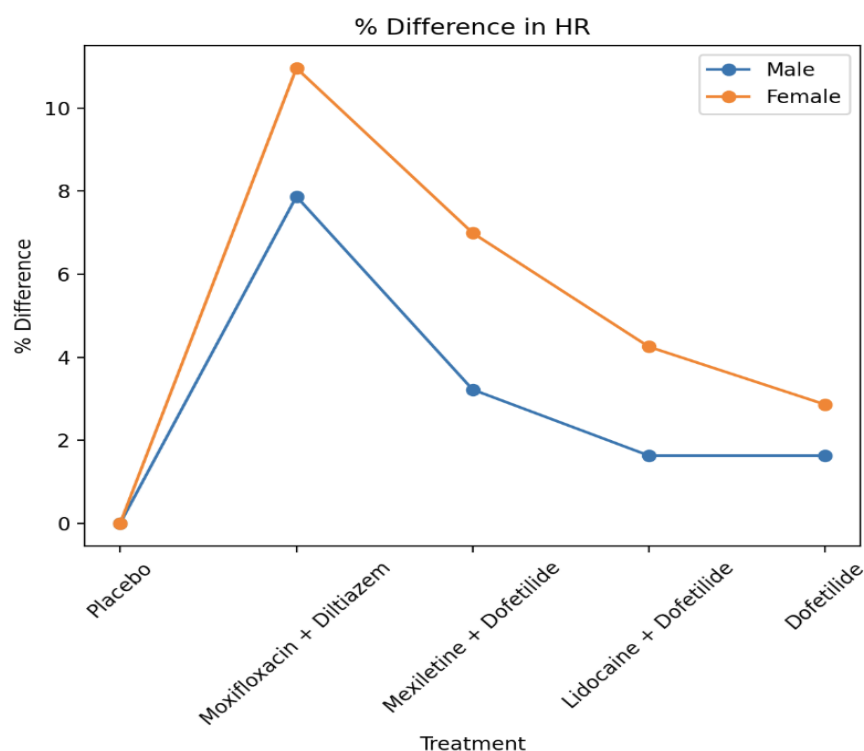


Figura 13 (% Diferença na Frequência Cardíaca): Este gráfico mostra a mudança percentual na frequência cardíaca (FC) para homens e mulheres em diferentes tratamentos em relação ao placebo.

Treatment	Male RR (ms)	Female RR (ms)	Male HR (bpm)	Female HR (bpm)	Male RR % Change	Female RR % Change	Male HR % Change	Female HR % Change
Placebo	978 ± 31.05	873.5 ± 54.85	61 ± 24.73	68.88 ± 4.22				
Moxifloxacin + Diltiazem	904 ± 17.59	780.38 ± 66.78	66 ± 38.32	77.38 ± 6.67	-7.86	-11.25	7.87	10.96
Mexiletine + Dofetilide	954 ± 26.05	821.25 ± 96.97	63 ± 30.00	74.00 ± 8.55	-2.48	-6.14	3.22	6.99
Lidocaine + Dofetilide	963 ± 33.45	830.88 ± 57.71	62 ± 22.64	72.50 ± 4.84	-1.54	-5.05	1.63	4.25
Dofetilide	969 ± 31.86	854.63 ± 68.85	62 ± 24.32	70.63 ± 6.05	-0.92	-2.2	1.63	2.86

Tabela 6: Resumo dos efeitos de vários tratamentos sobre os intervalos de RR e as frequências cardíacas (FC) para homens e mulheres, incluindo os valores basais (Placebo) e as mudanças percentuais em relação ao Placebo.

4.2 Resultados Gerais De HRV Entre Homens E Mulheres

4.2.1 Parâmetros do Domínio do Tempo:

Em homens não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros do domínio do tempo entre o placebo e os grupos de tratamento. Isso sugere que os indivíduos do sexo masculino mantiveram medidas relativamente estáveis de HRV no domínio do tempo ao longo dos tratamentos.

As mulheres mostraram maior sensibilidade aos tratamentos nos parâmetros do domínio do tempo. Mudanças significativas foram observadas em comparação com o placebo.

4.2.2 Parâmetros do Domínio da Frequência:

Em homens as mudanças menos pronunciadas nos parâmetros do domínio da frequência, mantiveram medidas mais estáveis no domínio da frequência ao longo dos tratamentos.

Em mulheres houve diminuições significativas na potência HF em comparação com o placebo: Moxifloxacin + Diltiazem ($p=0,04$); Mexiletina + Dofetilida ($p=0,004$); Lidocaína + Dofetilida ($p=0,004$). Isso sugere mudanças maiores na modulação vagal em mulheres.

4.2.3 Parâmetros do Domínio Não Linear:

Houve um aumento significativo no grupo de homens em SD2 (variabilidade a longo prazo) em comparação com o placebo em homens: Moxifloxacin + Diltiazem ($p=0,003$); Dofetilida isolada ($p=0,001$). Isso mostra sensibilidade específica a esses tratamentos na variabilidade de longo prazo.

Em mulheres houve um padrão de respostas diferente nos parâmetros não lineares. As mudanças foram mais pronunciadas nas medidas de variabilidade de curto prazo.

4.2.4 Comparação Geral:

As mulheres mostraram maior sensibilidade nos parâmetros do domínio da frequência. Já os homens apresentaram mudanças mais pronunciadas nos parâmetros não lineares (particularmente SD2).

4.2.5 Respostas Específicas ao Sexo:

As mulheres mais sensíveis aos tratamentos combinados no domínio da frequência em comparação aos homens que foram mais sensíveis a tratamentos específicos nas medidas não lineares.

As mulheres apresentaram diminuições na potência HF (modulação vagal) em relação aos homens que apresentaram aumentos na variabilidade a longo prazo (SD2). Essa comparação sugere diferenças claras nas respostas autonômicas cardíacas específicas de sexo a esses tratamentos em diferentes domínios de HRV.

4.3 Domínio do Tempo

A análise da variabilidade da frequência cardíaca (HRV), representada pelo parâmetro SDNN (Figura 17), revelou diferenças significativas entre os grupos avaliados. O grupo Moxifloxacino + Diltiazem apresentou valores de SDNN (Figura 17) significativamente mais altos em comparação com Mexiletina + Dofetilida e Lidocaína + Dofetilida, sugerindo uma maior variabilidade da frequência cardíaca e um melhor equilíbrio autonômico. O grupo placebo apresentou uma distribuição moderada de SDNN (Figura 17), com valores inferiores aos de Moxifloxacino + Diltiazem, mas superiores aos das demais combinações testadas. Por outro lado, os grupos Mexiletina + Dofetilida e Lidocaína + Dofetilida exibiram os menores valores de SDNN (Figura 17), com Mexiletina + Dofetilida apresentando a menor mediana. Esses achados sugerem que Moxifloxacino + Diltiazem pode conferir uma melhor regulação autonômica e maior adaptabilidade cardíaca em comparação com outras terapias combinadas.

A análise dos parâmetros relacionados à frequência cardíaca revelou diferenças significativas entre as terapias avaliadas. O grupo Moxifloxacino + Diltiazem apresentou uma redução substancial na média de RR em comparação com o Placebo, acompanhada por um aumento correspondente na frequência cardíaca

média (Figuras 14 e 15). A magnitude desse efeito, evidenciada pelo intervalo de confiança, sugere a necessidade de monitoramento ao iniciar essa combinação. Comparado à Dofetilida isoladamente, Moxifloxacino + Diltiazem também resultou em intervalos de RR mais curtos, indicando um impacto mais acentuado na frequência cardíaca (Figura 14). Além disso, a FC máxima foi significativamente mais alta com Moxifloxacino + Diltiazem em relação ao Placebo, Dofetilida e à combinação Mexiletina + Dofetilida, ressaltando diferenças nos mecanismos de ação entre essas terapias (Figura 16). Em cenários onde uma frequência cardíaca de pico mais baixa é desejada, a combinação Mexiletina + Dofetilida pode ser uma opção mais apropriada.

Os resultados sugerem que a combinação Moxifloxacino + Diltiazem pode promover melhor regulação autonômica e adaptabilidade cardíaca em comparação com outras combinações.

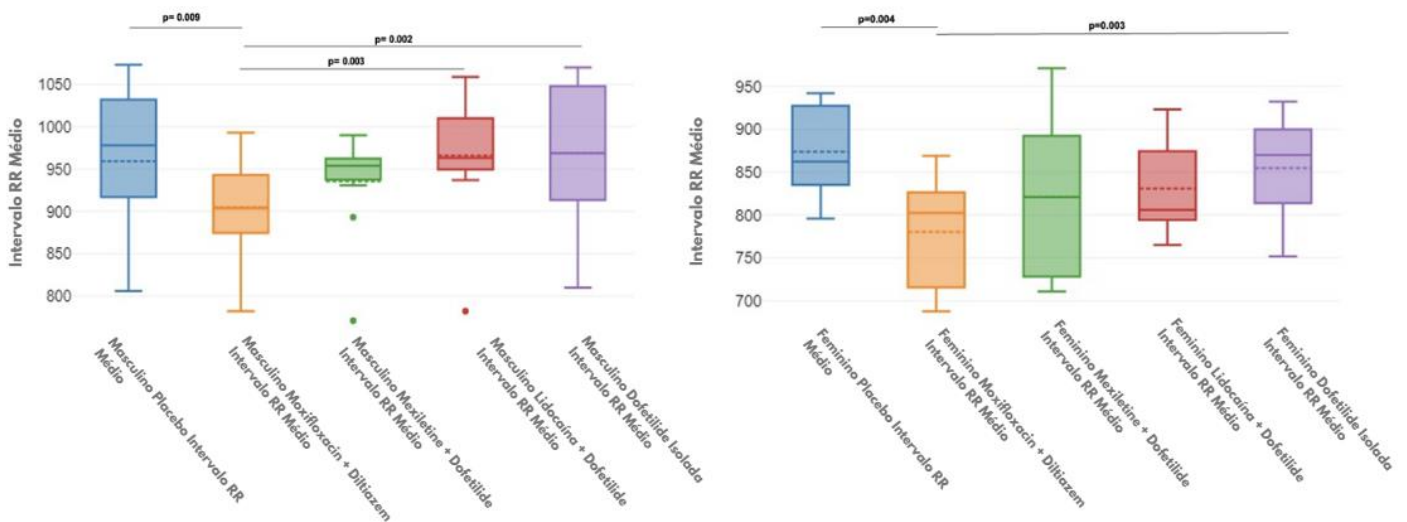


Figura 14: Em homens o Moxifloxacino + Diltiazem demonstrou frequência cardíaca média significativamente mais alta em comparação com placebo ($p < 0,05$), Mexiletina + Dofetilida ($p < 0,05$) e Dofetilida isolada ($p < 0,05$). Já nas mulheres Moxifloxacino + Diltiazem apresentou média de RR significativamente mais baixa que placebo ($p < 0,05$) e Dofetilida ($p < 0,05$).

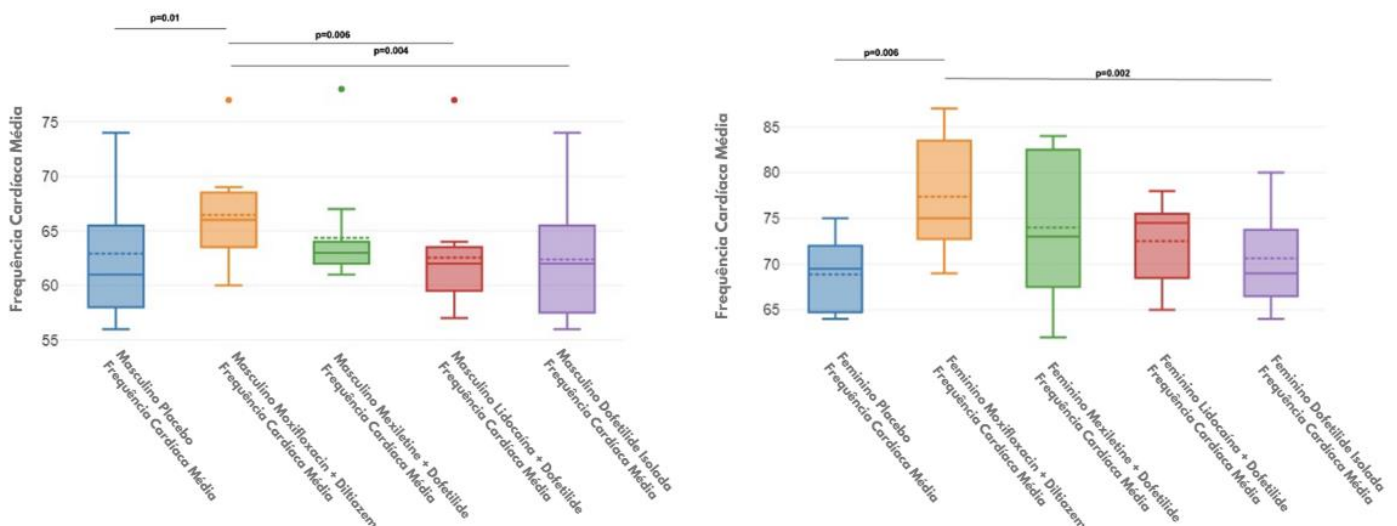


Figura 15: Padrão semelhante à Figura 14, com Moxifloxacino + Diltiazem mostrando aumento significativo na frequência cardíaca média em homens e mulheres ($p < 0,05$).

4.4 Comparações da Frequência Cardíaca Máxima

A análise da frequência cardíaca máxima (Figura 16) demonstrou um padrão consistente entre os grupos avaliados. O grupo Moxifloxacino + Diltiazem apresentou valores significativamente mais elevados de Max HR em comparação com o Placebo (Figura 16), sugerindo um aumento na resposta cronotrópica associado a essa combinação terapêutica. Da mesma forma, Moxifloxacino + Diltiazem exibiu valores mais altos de Max HR em relação a Lidocaína + Dofetilida e Dofetilida isolada (Figura 16), reforçando a tendência de maior ativação autonômica simpática nesse grupo. Esses achados são consistentes com os resultados observados para a frequência cardíaca média (Figura 15).

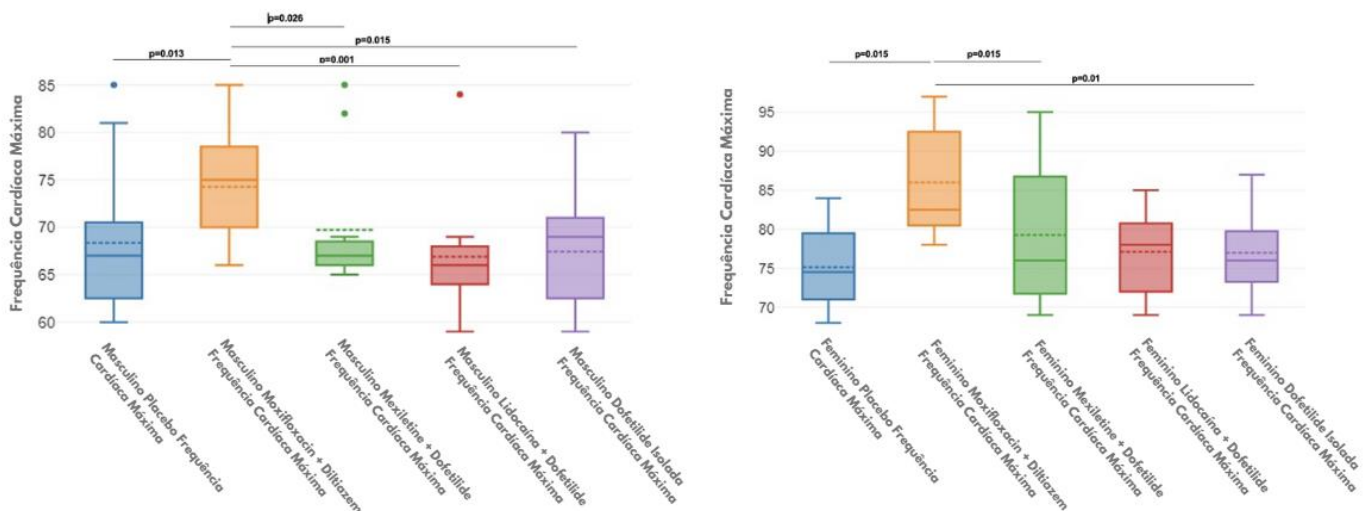


Figura 16: Em homens o Moxifloxacino + Diltiazem apresentou FC máxima mais alta que placebo ($p < 0,05$), Lidocaína + Dofetilida ($p < 0,05$) e Dofetilida isolada ($p < 0,05$). Em mulheres Moxifloxacino + Diltiazem com FC máxima mais alta que placebo ($p < 0,05$), Mexiletina + Dofetilida ($p < 0,05$) e Dofetilida ($p < 0,05$).

A análise da variabilidade da frequência cardíaca (HRV) por meio do SDNN revelou diferenças significativas entre os grupos avaliados. O grupo Moxifloxacino + Diltiazem apresentou valores de SDNN significativamente mais altos em comparação com Mexiletina + Dofetilida e Lidocaína + Dofetilida (Figura 17), sugerindo um melhor equilíbrio autonômico e maior adaptabilidade cardíaca. Além disso, o grupo Placebo exibiu uma distribuição intermediária de SDNN, com valores inferiores aos de Moxifloxacino + Diltiazem, mas superiores aos dos demais grupos (Figura 17). Os menores valores de SDNN foram observados nos grupos Mexiletina + Dofetilida e Lidocaína + Dofetilida, sendo Mexiletina + Dofetilida o grupo com a menor mediana

(Figura 17). Esses achados reforçam a hipótese de que a combinação Moxifloxacino + Diltiazem favorece uma regulação autonômica aprimorada, enquanto Mexiletina + Dofetilida e Lidocaína + Dofetilida podem estar associadas a uma flexibilidade autonômica reduzida.

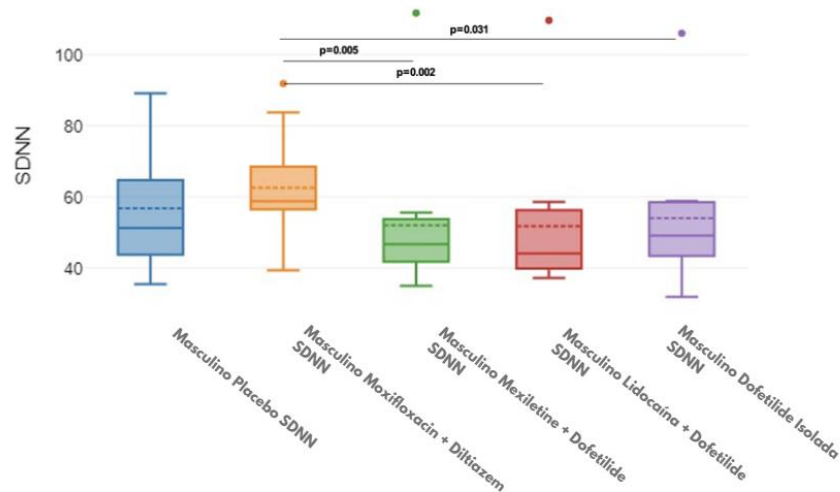


Figura 17: Moxifloxacino + Diltiazem apresentou valores significativamente mais altos de SDNN em comparação com Mexiletina + Dofetilida ($p < 0,05$) e Lidocaína + Dofetilida ($p < 0,05$). O grupo placebo teve valores intermediários, enquanto Mexiletina + Dofetilida mostrou a menor mediana.

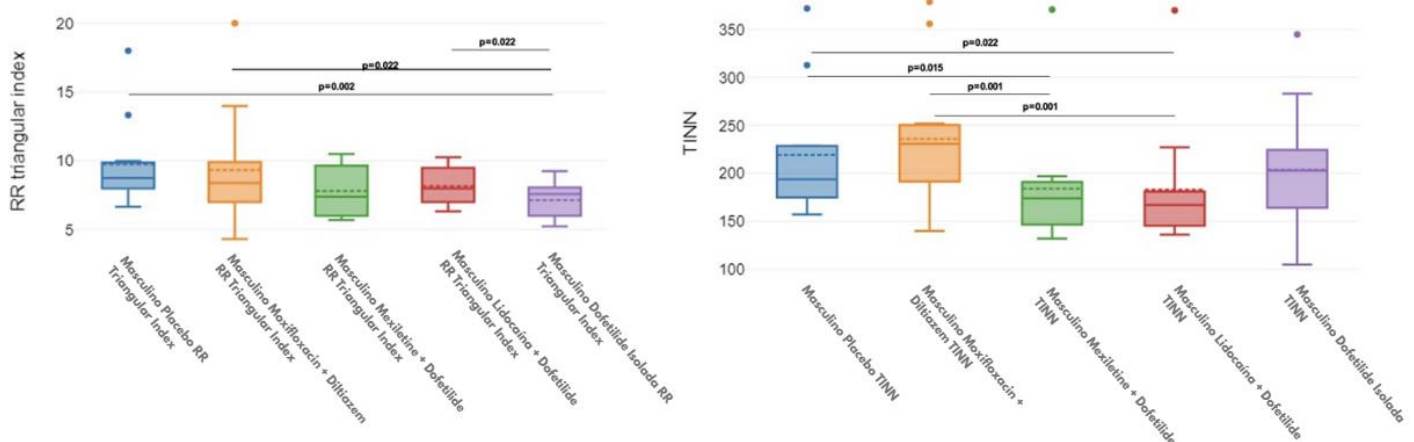


Figura 18: O Índice Triangular RR foi significativamente menor no grupo Dofetilida isolada em comparação com o placebo ($p < 0,05$), indicando redução na variabilidade da frequência cardíaca. Moxifloxacino + Diltiazem apresentou os maiores valores de TINN ($p < 0,05$), enquanto Lidocaína + Dofetilida mostrou os menores, refletindo diferenças na variabilidade global da frequência cardíaca.

4.5 Domínio De Frequência

Os índices autonômicos cardíacos analisados demonstram diferenças significativas na modulação simpática e parasimpática entre os grupos estudados. O grupo Masculino Moxifloxacino + Diltiazem apresentou valores mais elevados de LF_3

em comparação com o Placebo, indicando um aumento na potência de baixa frequência e maior influência simpática (Figura 19). Essa tendência também foi observada na comparação com Lidocaína + Dofetilida, sugerindo efeitos autonômicos distintos entre as combinações. A análise do componente LF (power nu) também evidenciou um aumento, reforçando a predominância simpática e a redução da influência parassimpática (Figura 19). Ademais, o VLF (relação LF/HF) foi significativamente mais elevado tanto no grupo Moxifloxacino + Diltiazem quanto no grupo Dofetilida isoladamente em relação ao Placebo, indicando um efeito potencialmente relevante na regulação autonômica e no equilíbrio entre os componentes simpático e parassimpático (Figura 21).

A potência de alta frequência (HF) é um parâmetro associado à modulação parassimpática da variabilidade da frequência cardíaca (HRV), refletindo a influência vagal sobre o controle autonômico do coração. A redução significativa dos valores de HF nos grupos Feminino Moxifloxacino + Diltiazem, Feminino Mexiletina + Dofetilida e Feminino Lidocaína + Dofetilida, em comparação ao grupo Feminino Placebo, indica uma diminuição da atividade parassimpática, potencialmente favorecendo a predominância simpática. Esses resultados, apresentados na Figura 20, sugerem um impacto relevante dessas terapias sobre o equilíbrio autonômico cardíaco. Paralelamente, verificou-se uma redução significativa nos valores de HF_1 e HF_4 no grupo masculino, associada à diminuição da atividade vagal e um deslocamento autonômico em direção à dominância simpática (Figuras 16 e 20).

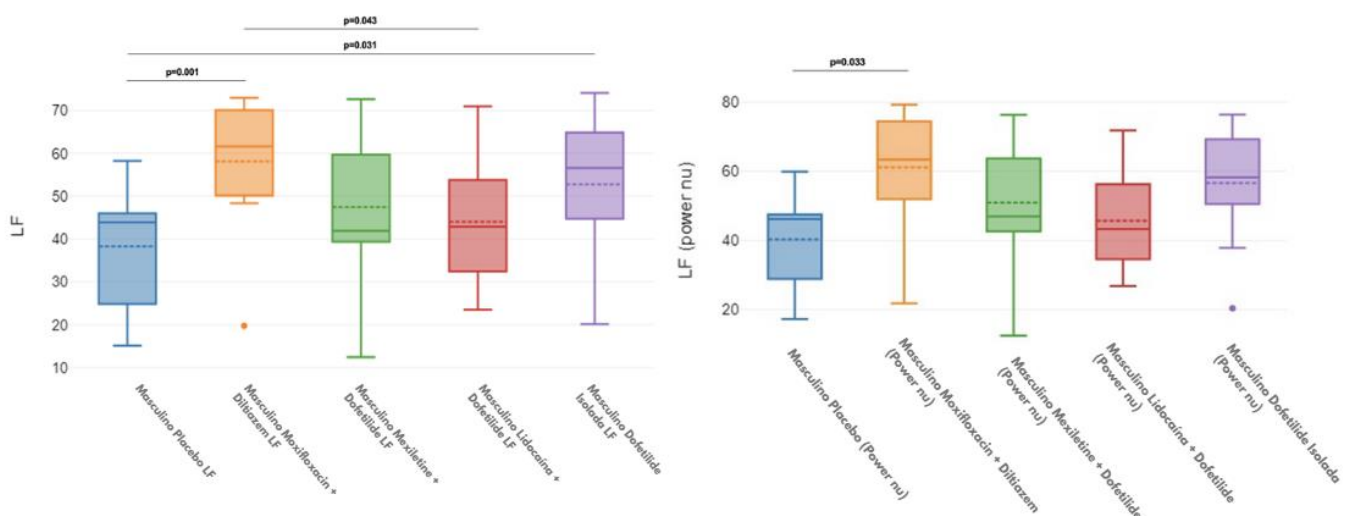


Figura 19: Moxifloxacino + Diltiazem apresentou LF mais alto que placebo ($p < 0,05$) e Lidocaína + Dofetilida ($p < 0,05$), indicando maior modulação simpática. Em LF (power nu) com houve um aumento em Moxifloxacino + Diltiazem ($p < 0,05$), reforçando dominância simpática.

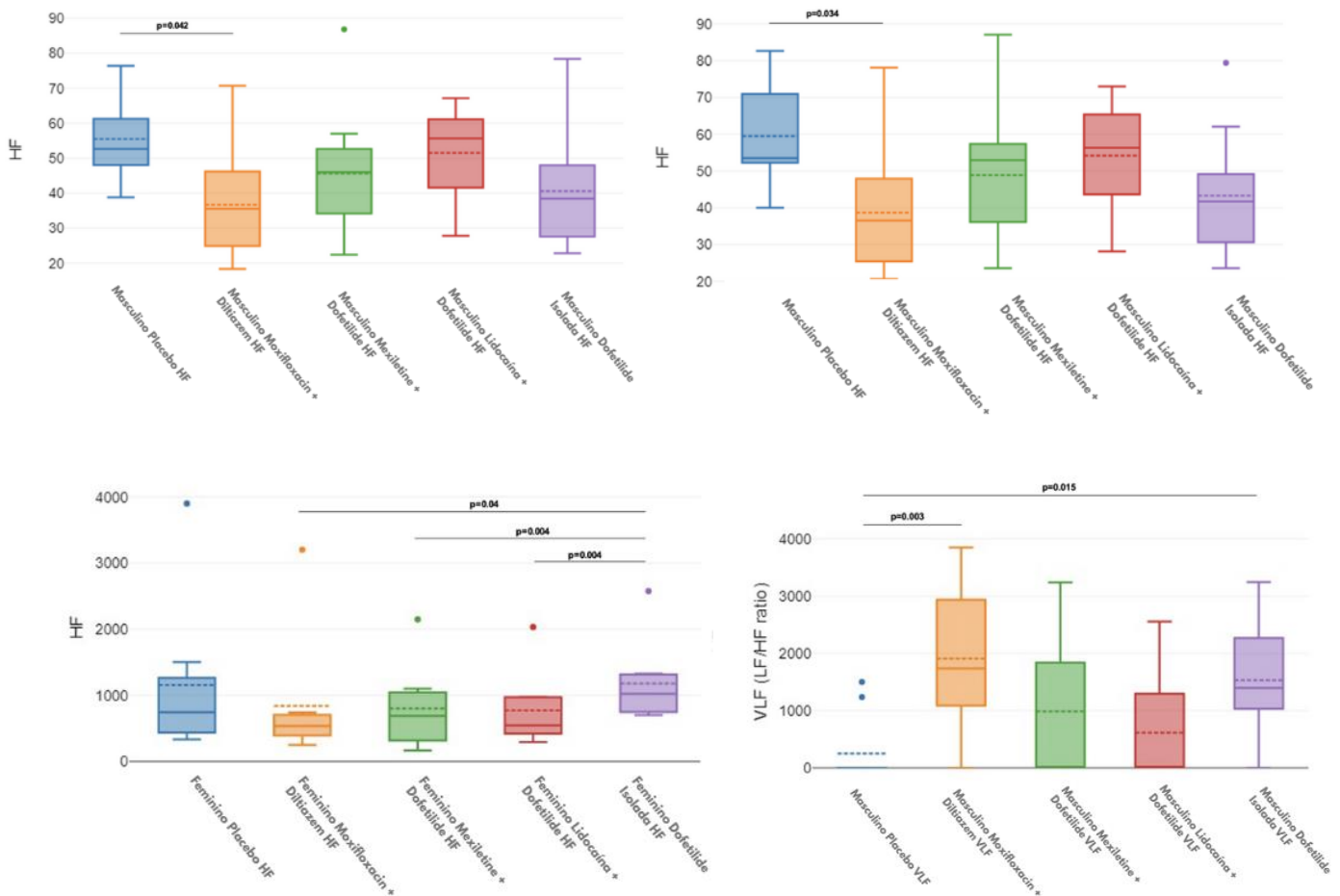


Figura 20: Em homens houve uma redução significativa na potência HF com Moxifloxacino + Diltiazem ($p < 0,05$), sugerindo diminuição da atividade vagal e um aumento significativo no VLF para Moxifloxacino + Diltiazem e Dofetilida ($p < 0,05$), indicando dominância simpática. Em mulheres houve uma redução significativa na potência HF para todas as combinações farmacológicas vs. placebo ($p = 0,04$ a $p = 0,004$).

4.6 Índices Autonômicos Cardíacos Não Lineares

A variabilidade da frequência cardíaca (HRV) é um marcador importante da modulação autonômica do coração, sendo o parâmetro SD2 um indicador da variabilidade a longo prazo. O aumento significativo de SD2 nos grupos Masculino Moxifloxacino + Diltiazem e Masculino Dofetilida, em comparação com o grupo Placebo, sugere um efeito expressivo dessas intervenções na regulação autonômica cardíaca masculina (Figura 21). Além disso, a relação SD2/SD1, que reflete o equilíbrio entre a variabilidade de longo e curto prazo, foi significativamente maior no grupo Moxifloxacino + Diltiazem em comparação com o Placebo e com Mexiletina + Dofetilida, indicando um aumento da estabilidade autonômica de longo prazo (Figura 22). Esses achados reforçam a influência diferenciada dessas terapias na HRV e seu potencial impacto na regulação cardiovascular.

A análise dos índices autonômicos cardíacos não lineares femininos fornece informações detalhadas sobre a modulação do sistema nervoso autônomo em diferentes grupos de tratamento. A relação SD2/SD1 é um marcador relevante da variabilidade da frequência cardíaca (HRV), refletindo o equilíbrio entre componentes autonômicos de curto e longo prazo. Valores mais elevados dessa relação indicam uma predominância da variabilidade a longo prazo, sugerindo maior estabilidade autonômica. Neste contexto, o grupo Moxifloxacino + Diltiazem apresentou uma relação SD2/SD1 significativamente mais alta em comparação com os grupos Placebo, Mexiletina + Dofetilida e Lidocaína + Dofetilida, sugerindo um efeito positivo na regulação autonômica. Em contrapartida, os grupos Placebo e Dofetilida demonstraram relações mais baixas, o que pode indicar uma menor flexibilidade autonômica. Esses achados, ilustrados na Figura 22, reforçam a importância da avaliação da HRV para compreender os efeitos das diferentes terapias sobre o sistema cardiovascular feminino.

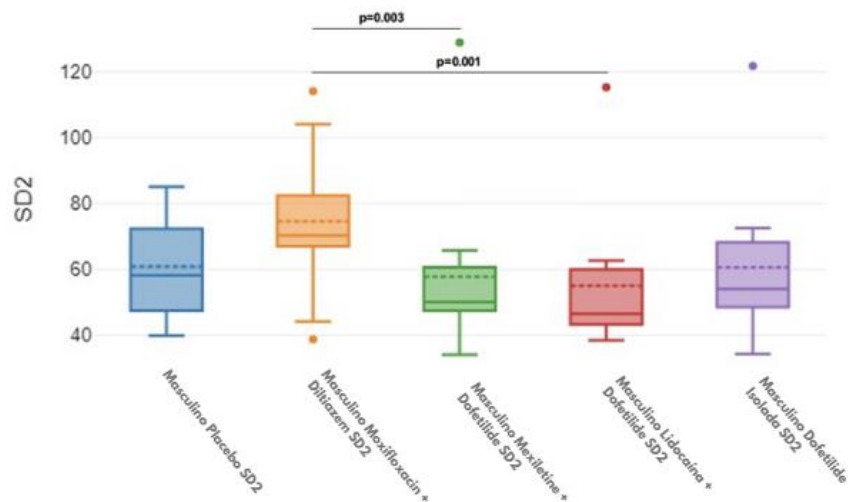


Figura 21: Aumento em SD2 para Moxifloxacino + Diltiazem ($p = 0,003$) e Dofetilida ($p = 0,001$), refletindo maior variabilidade a longo prazo.

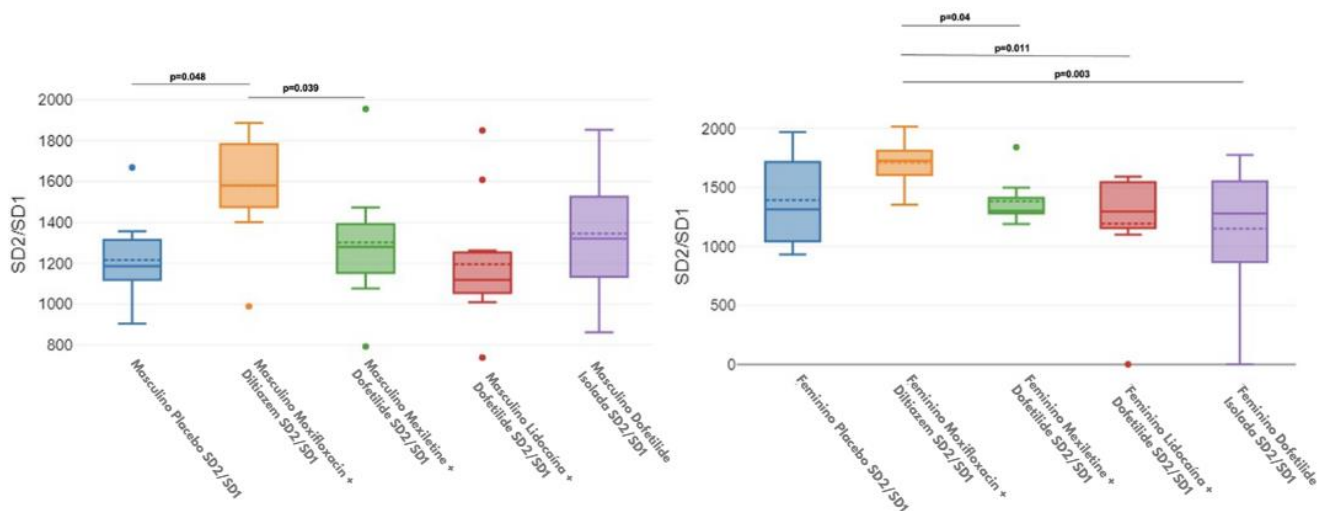


Figura 22: Em homens a relação SD2/SD1 ficou mais alta em Moxifloxacino + Diltiazem vs. placebo ($p < 0,05$) e Mexiletina + Dofetilida ($p < 0,05$). Nas mulheres houve um aumento na relação SD2/SD1 para Moxifloxacino + Diltiazem vs. placebo ($p < 0,05$), Mexiletina + Dofetilida ($p < 0,05$) e Lidocaína + Dofetilida ($p < 0,05$).

5. DISCUSSÃO

A presente análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) entre homens e mulheres revelou diferenças robustas nos índices autonômicos lineares e não lineares, com implicações que transcendem as simples características fisiológicas em resposta a bloqueadores de canais iônicos, com importantes implicações para a prática clínica e o desenvolvimento de terapias personalizadas. A análise detalhada dos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) revelou padrões distintos entre homens e mulheres que merecem considerações cuidadosas. (Grosjean; Urien, 2012; Tiwari Et Al., 2021).

No estado basal (grupo placebo), observamos que os homens apresentaram intervalos RR significativamente mais longos (978 ± 31 ms) em comparação com as mulheres ($873,5 \pm 55$ ms), correspondendo a frequências cardíacas basais mais baixas (61 bpm vs 69 bpm). Esta diferença está alinhada com a literatura existente e pode ser atribuída a diversos fatores fisiológicos, incluindo diferenças no tamanho cardíaco, volume sistólico e modulação autonômica basal. (KOENIG; THAYER, 2016). No entanto, é importante destacar que, embora os homens tenham demonstrado maior variabilidade global (SDNN 51,65 ms vs 48,28 ms nas mulheres), as mulheres apresentaram valores ligeiramente superiores de RMSSD (55,75 ms vs 62,16 ms), sugerindo que a simples análise do intervalo RR não é suficiente para inferir diferenças no tônus vagal entre os sexos.

A resposta às intervenções farmacológicas revelou diferenças marcantes entre os sexos. A combinação Moxifloxacino + Diltiazem produziu os efeitos mais pronunciados, com reduções percentuais do intervalo RR significativamente maiores nas mulheres (-11,25%) do que nos homens (-7,86%). Este achado é particularmente relevante quando considerado em conjunto com os dados do domínio da frequência, que mostraram um aumento mais acentuado na razão LF/HF nas mulheres ($6,1 \pm 0,7$) em comparação com os homens ($4,3 \pm 0,5$). Esses resultados sugerem que as mulheres apresentam maior sensibilidade às alterações no equilíbrio simpato-vagal induzidas por esta combinação farmacológica, possivelmente relacionada à modulação estrogênica dos canais IKr (Alexandrou Et Al., 2006; Reyes Del Paso Et Al., 2013).

A análise não linear através dos gráficos de Poincaré forneceu insights adicionais importantes. Observamos que as mulheres apresentaram reduções mais

acentuadas no SD1 (variabilidade de curto prazo) com Mexiletina + Dofetilida (-60% vs -40% nos homens), enquanto os homens mostraram aumentos mais modestos no SD2 (variabilidade de longo prazo) com Moxifloxacino + Diltiazem (+42% vs +78% nas mulheres). Esses padrões distintos sugerem diferenças fundamentais na forma como homens e mulheres respondem às intervenções farmacológicas, com implicações potenciais para o risco arritmogênico (Johannesen Et Al., 2016).

As diferenças observadas na modulação autonômica podem ser atribuídas a múltiplos mecanismos. Em mulheres, a maior sensibilidade aos fármacos pode estar relacionada a: (1) maior densidade de canais IKr em cardiomiócitos, (2) modulação estrogênica da expressão de canais iônicos, e (3) diferenças na distribuição de receptores autonômicos (ALVES et al., 2010; PASCHOAL; POLESSI; SIMIONI, 2008). Nos homens, a maior variabilidade basal e a resposta mais moderada aos fármacos podem refletir (1) maior massa cardíaca, (2) influência androgênica na modulação simpática, e (3) diferenças na farmacocinética dos medicamentos (Mirmohamadsadeghi Et Al., 2016; Paschoal; Polessi; Simioni, 2008).

Do ponto de vista clínico, estes achados têm importantes implicações, incluindo a maior sensibilidade feminina sugere a necessidade de ajustes posológicos baseados no sexo, o monitoramento da VFC pode ser um valioso biomarcador para avaliar a resposta terapêutica e as diferenças no risco arritmogênico devem ser consideradas na seleção de terapias

As limitações do estudo incluem a amostra relativamente pequena e a restrição a voluntários saudáveis, o que pode limitar a generalização dos resultados para populações com doenças cardiovasculares. Estudos futuros deveriam investigar: (1) os efeitos em diferentes faixas etárias, (2) a influência do ciclo menstrual, e (3) os mecanismos moleculares subjacentes às diferenças observadas.

Os achados demonstram que a combinação Moxifloxacino + Diltiazem teve um impacto significativo na regulação autonômica da frequência cardíaca (HRV) em comparação com outras combinações farmacológicas e placebo. A análise dos dados mostrou que os valores do desvio padrão do intervalo NN (SDNN) foram significativamente mais altos para esse grupo, sugerindo uma maior variabilidade da frequência cardíaca e, conseqüentemente, um melhor equilíbrio autonômico. Esse aumento pode estar relacionado à influência do Diltiazem na modulação parassimpática, visto que bloqueadores dos canais de cálcio são conhecidos por

reduzir a resposta simpática exacerbada. Em contrapartida, os menores valores de SDNN observados nos grupos Mexiletina + Dofetilida e Lidocaína + Dofetilida indicam uma menor flexibilidade autonômica, sugerindo que essas combinações podem estar associadas a uma menor capacidade de adaptação do sistema nervoso autonômico às variações fisiológicas.

Além da análise de SDNN, outros índices de variabilidade da frequência cardíaca reforçam a influência da combinação Moxifloxacino + Diltiazem na modulação autonômica. O Índice Triangular RR e o parâmetro TINN também foram significativamente mais altos nesse grupo, corroborando a hipótese de que essa terapia promove uma maior estabilidade autonômica. Esses resultados sugerem que o aumento da variabilidade da frequência cardíaca não está apenas relacionado ao aumento da resposta simpática, mas também a uma regulação mais eficaz do balanço autonômico. O fato de o grupo placebo ter apresentado valores intermediários entre os tratamentos reforça que, embora o Moxifloxacino + Diltiazem tenha demonstrado efeitos positivos, as demais combinações podem reduzir a variabilidade da FC, o que pode ser um fator de risco para eventos cardiovasculares adversos.

A análise da frequência cardíaca máxima (Max HR) também trouxe resultados relevantes. O grupo Moxifloxacino + Diltiazem exibiu valores mais altos de Max HR em comparação com os demais grupos, indicando uma maior ativação autonômica simpática. Esse efeito foi consistente com os resultados da frequência cardíaca média (Mean HR), reforçando que essa combinação induziu uma resposta cronotrópica mais pronunciada. O aumento da frequência cardíaca pode ser um reflexo da modulação autonômica simpática promovida pelo Moxifloxacino, que possui um efeito reconhecido sobre a repolarização cardíaca, enquanto o Diltiazem pode ter contribuído para equilibrar essa resposta ao reduzir a sobrecarga simpática excessiva. Esses índices são amplamente utilizados como marcadores de variabilidade global e de curto prazo, respectivamente, sugerindo que os homens podem ter uma maior capacidade de adaptação autonômica, particularmente no que diz respeito a flutuações rápidas e momentâneas no ritmo cardíaco (Campos Et Al., 2013; Harris Et Al., 2014; Pinheiro Et Al., 2015).

Nos participantes do sexo masculino, a modulação autonômica evidenciada no domínio de frequência mostrou um aumento significativo da potência de baixa frequência (LF₃) no grupo Moxifloxacino + Diltiazem em comparação com o placebo.

Este padrão autonômico é compatível com a maior responsividade simpática observada nos homens, que pode ser um fator preditivo de maior vulnerabilidade ao estresse crônico e às disfunções relacionadas à hiperatividade simpática. Paralelamente, observou-se uma redução nos valores de alta frequência (HF_1 e HF_4), sugerindo uma diminuição da atividade parassimpática e um deslocamento do equilíbrio autonômico em direção à dominância simpática. Esse achado é coerente com o aumento da relação LF/HF no grupo tratado com Moxifloxacino + Diltiazem e Dofetilida isoladamente, reforçando um padrão de maior predominância simpática nesses indivíduos. (Campos Et Al., 2013; Vanderlei Et Al., 2009).

As diferenças observadas na frequência cardíaca (HR) entre homens e mulheres podem ser parcialmente explicadas por fatores hormonais. O estrogênio, amplamente documentado como modulador positivo da atividade parassimpática, contribui para uma maior variabilidade da frequência cardíaca em mulheres, especialmente durante o período pré-menopáusico. Isso pode justificar a maior resposta ao tratamento farmacológico observada nas mulheres, particularmente no grupo Moxifloxacino + Diltiazem, que apresentou o maior aumento percentual na HR. Por outro lado, os andrógenos nos homens estão associados a uma maior ativação simpática, o que pode estar relacionado à menor variação na HR observada nos diferentes tratamentos. Esse efeito pode explicar a menor magnitude de alteração percentual da HR nos homens, como evidenciado nos grupos Lidocaína + Dofetilida e Dofetilida isolado, nos quais o aumento da HR foi modesto em comparação ao das mulheres. Tais diferenças hormonais provavelmente desempenham um papel central na regulação autonômica da frequência cardíaca, influenciando a resposta a fármacos que modulam a atividade simpática e parassimpática. A maior influência simpática nos homens pode justificar a estabilidade relativa dos valores de HR, enquanto a predominância parassimpática modulada pelo estrogênio nas mulheres pode explicar as respostas mais acentuadas ao tratamento, especialmente naquelas intervenções que afetam diretamente o equilíbrio autonômico (Alves Et Al., 2010; Paschoal; Polessi; Simioni, 2008).

Essas diferenças de gênero se tornam ainda mais pronunciadas quando analisamos a resposta aos tratamentos farmacológicos, particularmente os que afetam o intervalo QT. Observou-se que a combinação de Moxifloxacina e Diltiazem resultou em um aumento significativo no intervalo QT nos homens, o que se reflete em maior variabilidade dos intervalos RR. Esta maior variabilidade foi evidenciada

pelo aumento no índice triangular dos intervalos RR (TINN) que demonstraram valores superiores nos homens em relação às mulheres, indicando que a variabilidade global da frequência cardíaca é mais expressiva no sexo masculino. Além disso, os diferentes tratamentos farmacológicos impactaram significativamente essa métrica. O grupo Moxifloxacino + Diltiazem apresentou a maior redução de TINN, sugerindo uma redução na variabilidade cardíaca, possivelmente associada a um aumento da atividade simpática ou uma menor modulação parassimpática. Os valores de significância estatística mostram que há diferenças relevantes entre os tratamentos. A comparação entre o grupo placebo e o grupo Moxifloxacino + Diltiazem revelou uma redução estatisticamente significativa em TINN ($p=0.001$), confirmando que esse tratamento teve um impacto notável na variabilidade da frequência cardíaca. Além disso, a comparação entre Moxifloxacino + Diltiazem e Mexiletina + Dofetilida ($p=0.001$) reforça que a primeira combinação apresentou um efeito mais acentuado na redução de TINN. O prolongamento do intervalo QT nos homens pode ser atribuído aos efeitos combinados das drogas no bloqueio das correntes de potássio e cálcio, prolongando a repolarização dos miócitos cardíacos. Este achado é consistente com a literatura que relaciona o prolongamento do intervalo QT à maior predisposição dos homens a arritmias ventriculares sob certas condições, como estresse simpático exacerbado ou uso de fármacos que prolongam a repolarização (Démolis Et Al., 2000; Johannesen Et Al., 2016; Tisdale, 2016).

Por outro lado, no grupo placebo, a frequência cardíaca média foi de 61 bpm nos homens e 68,88 bpm nas mulheres, sugerindo que, em condições basais, os homens apresentam um ritmo cardíaco naturalmente mais baixo, possivelmente devido a uma maior influência do tônus vagal. A combinação Moxifloxacino + Diltiazem resultou no maior aumento percentual da frequência cardíaca, com um crescimento de 7,87% nos homens e 10,96% nas mulheres. Esses achados indicam que essa combinação promoveu uma ativação simpática mais intensa ou uma redução da modulação parassimpática, levando a um aumento do ritmo cardíaco. Esse efeito foi mais pronunciado nas mulheres, que apresentaram uma variação mais acentuada da HR. Por outro lado, os grupos Mexiletina + Dofetilida, Lidocaína + Dofetilida e Dofetilida isolado apresentaram aumentos mais modestos na HR. O grupo Mexiletina + Dofetilida teve um aumento de 3,22% nos homens e 6,99% nas mulheres, enquanto Lidocaína + Dofetilida mostrou um aumento de 1,63% nos homens e 4,25% nas mulheres. O grupo Dofetilida isolado apresentou o menor impacto, com um aumento

de 1,63% nos homens e 2,86% nas mulheres, indicando um efeito menos expressivo sobre a modulação autonômica da frequência cardíaca. Este efeito sugere que as mulheres podem ser mais suscetíveis às alterações no potencial de ação cardíaco causadas pela lidocaína, uma droga que bloqueia as correntes tardias de sódio e encurta a duração do potencial de ação, modulando a VFC de maneira mais acentuada. Este padrão de resposta reforça a necessidade de atenção específica ao gênero na prescrição de medicamentos que afetam a repolarização ventricular e a atividade autonômica (Johannesen Et Al., 2014; Martin Et Al., 2004).

Os achados deste estudo sugerem importantes implicações para a prática clínica, particularmente na personalização das terapias baseadas no perfil autonômico e nas respostas específicas ao tratamento farmacológico. Homens, devido à sua maior variabilidade da frequência cardíaca e predominância simpática, podem estar em maior risco de desenvolver disfunções autonômicas relacionadas ao estresse crônico e à hiperatividade simpática. Este perfil de risco deve ser considerado ao prescrever medicamentos que afetam o sistema cardiovascular, especialmente aqueles que prolongam o intervalo QT, como a Moxifloxacina e o Diltiazem (Alves Et Al., 2010; Démolis Et Al., 2000; Godoy; Orquera; Rabinstein, 2018).

Por outro lado, as mulheres, apesar de apresentarem maior atividade parassimpática e menor variabilidade geral da frequência cardíaca, demonstraram uma maior sensibilidade ao prolongamento do intervalo QT e às alterações no ritmo cardíaco induzidas por fármacos como Lidocaína e Dofetilide. Essa susceptibilidade aumentada a arritmias, como as Torsades de Pointes, torna essencial uma abordagem cautelosa ao prescrever esses medicamentos, especialmente em populações femininas com histórico de prolongamento do intervalo QT ou outras condições predisponentes (Paschoal; Polessi; Simioni, 2008; Tisdale, 2016).

A associação entre moxifloxacina e diltiazem tem sido alvo de investigações devido aos seus efeitos aditivos e, por vezes, sinérgicos sobre a modulação autonômica cardíaca e parâmetros eletrocardiográficos, em especial o intervalo RR, que representa o tempo entre dois batimentos cardíacos consecutivos, sendo um reflexo direto da frequência cardíaca e da variabilidade da atividade autonômica sobre o nó sinoatrial (Humma and Patel 2024; Raschi et al. 2008).

A moxifloxacina, embora primariamente um agente antimicrobiano, é conhecida por seu potencial de prolongamento do intervalo QT devido ao bloqueio do canal de

potássio hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene). Esse canal é fundamental para a repolarização cardíaca (fase 3 do potencial de ação). O bloqueio do hERG retarda o retorno do potencial de membrana ao seu estado basal, podendo desencadear alterações na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) ao interferir com os mecanismos de autorregulação do nó sinusal. Embora o prolongamento do QT não esteja diretamente relacionado ao intervalo RR, o efeito indireto da moxifloxacina sobre a dinâmica elétrica cardíaca pode influenciar o controle autonômico do ritmo cardíaco, reduzindo a VFC e alterando a estabilidade do intervalo RR (Humma and Patel 2024; Raschi et al. 2008; Khan et al. 2018).

O diltiazem, por sua vez, atua diretamente sobre o nó sinoatrial (SA) e o nó atrioventricular (AV) ao bloquear os canais de cálcio do tipo L, responsáveis pela condução lenta dos potenciais de ação nestas estruturas. A redução do influxo de cálcio durante a fase de despolarização do potencial de ação nos nodos cardíacos diminui a frequência dos disparos automáticos, resultando em bradicardia farmacológica e aumento do intervalo RR. Além disso, o diltiazem modula o tônus autonômico, promovendo uma predominância parassimpática em repouso, o que também contribui para a ampliação do intervalo RR em algumas situações, embora em outras, como nas observadas na associação com moxifloxacina, esse efeito possa se inverter (Talreja and Cassagnol 2024).

Quando administrados em conjunto, os efeitos cronotrópicos negativos do diltiazem e a interferência da moxifloxacina na repolarização e na modulação autonômica cardíaca interagem de maneira complexa. Essa interação pode resultar em desregulação da ritmicidade sinusal e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), com impacto significativo na regulação do intervalo RR (Pinheiro et al. 2015).

Este estudo demonstrou que a combinação moxifloxacina + diltiazem produziu as maiores reduções percentuais do intervalo RR, sendo estas mais acentuadas em mulheres (-11,25%) do que em homens (-7,86%). Esta diferença sexual pode ser atribuída a diversos fatores como as diferenças hormonais, como os níveis de estrogênio, que modulam a resposta dos canais iônicos cardíacos e a sensibilidade autonômica; a maior suscetibilidade feminina ao prolongamento do QT, já documentada na literatura, que pode aumentar a instabilidade autonômica quando associada a bloqueadores de canal de cálcio; as diferenças na expressão e atividade

dos canais de cálcio e potássio entre sexos, que influenciam diretamente a resposta ao diltiazem e à moxifloxacina; o metabolismo hepático diferenciado, com impacto na biodisponibilidade do diltiazem (fortemente metabolizado pelo CYP3A4), o qual pode sofrer variações entre sexos (Johannesen et al. 2016; Paschoal et al. 2008; Mirmohamadsadeghi et al. 2016; Alves et al. 2010).

Portanto, a interação farmacodinâmica entre moxifloxacina e diltiazem culmina em uma modulação conjunta do sistema autonômico cardíaco e da condução elétrica, que se traduz clinicamente em uma redução significativa do intervalo RR. Tal achado é relevante não apenas do ponto de vista eletrofisiológico, mas também na compreensão dos efeitos adversos cardiovasculares potenciais, principalmente em populações vulneráveis como as mulheres, que apresentam maior predisposição à instabilidade autonômica e arritmias induzidas por fármacos.

Além disso, as diferenças nas respostas farmacológicas sugerem que a dosagem e o monitoramento contínuo dessas drogas devem ser ajustados com base no gênero, a fim de minimizar os riscos de eventos adversos graves, como arritmias ventriculares e falência cardíaca. A integração da VFC na prática clínica como um biomarcador não invasivo de função autonômica pode proporcionar insights valiosos sobre a saúde cardiovascular e o risco de complicações em pacientes sob tratamento farmacológico (Campos Et Al., 2013).

Os achados deste estudo não apenas aprofundam nossa compreensão das diferenças de gênero na modulação autonômica e na resposta a tratamentos farmacológicos, mas também sugerem direções para pesquisas futuras. Estudos longitudinais que investiguem como essas diferenças de gênero na VFC evoluem ao longo do tempo, especialmente em resposta a terapias prolongadas, são necessários. Além disso, a interação de fatores como idade, comorbidades e intervenções farmacológicas deve ser investigada para compreender melhor como essas variáveis influenciam a modulação autonômica em homens e mulheres.

Essas descobertas também têm implicações significativas para a saúde pública. A inclusão de análises de VFC em programas de prevenção de doenças cardiovasculares pode permitir intervenções mais precoces e personalizadas, especialmente em populações de alto risco. O reconhecimento das diferenças de gênero na VFC e na resposta a fármacos também pode contribuir para a formulação

de políticas de saúde que promovam a equidade no atendimento cardiovascular (Routledge; Chowdhary; Townend, 2002).

Entre as vantagens deste estudo estão o uso de dados de domínio público com ampla informação, incluindo todas as derivações do ECG, os períodos, dosagens diárias, via de administração e uma grande quantidade de dados de pacientes disponíveis, o que não seria possível coletar rapidamente. Além disso, os dados originais seguem em livre acesso aos interessados, permitindo uma reprodução do estudo. Quanto as desvantagens, não é possível adicional informações extras como sinais e sintomas dos pacientes, o que limita o estudo.

Por fim, os resultados deste estudo reforçam a importância de considerar o impacto autonômico ao avaliar combinações farmacológicas que afetam a eletrofisiologia cardíaca. A combinação Moxifloxacino + Diltiazem se destacou por melhorar a variabilidade da frequência cardíaca e manter um equilíbrio autonômico mais estável, apesar do aumento da modulação simpática. Em contrapartida, outras combinações, como Mexiletina + Dofetilida e Lidocaína + Dofetilida, foram associadas a uma menor flexibilidade autonômica, o que pode indicar um potencial risco cardiovascular aumentado. Assim, a escolha da terapia deve considerar não apenas os efeitos eletrofisiológicos diretos, mas também suas repercussões na modulação autonômica do coração.

6. CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou de forma robusta a existência de diferenças sexuais significativas na modulação autonômica cardíaca em resposta a bloqueadores de canais iônicos. Os resultados revelaram que as mulheres apresentam maior sensibilidade farmacológica, com alterações mais pronunciadas nos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca, particularmente na combinação Moxifloxacino + Diltiazem. Esses achados sugerem que as respostas cardiovasculares a intervenções farmacológicas não podem ser adequadamente avaliadas sem considerar o sexo como variável crítica, reforçando a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas em cardiologia.

As implicações clínicas destes resultados são particularmente relevantes para o manejo de arritmias e outras condições cardiovasculares. A maior vulnerabilidade feminina às alterações no equilíbrio simpato-vagal e ao prolongamento do intervalo QT destaca a importância de protocolos posológicos diferenciados e de um monitoramento mais rigoroso em pacientes do sexo feminino. Por outro lado, o padrão de resposta observado nos homens, caracterizado por maior variabilidade basal, mas menor sensibilidade farmacológica, sugere que estratégias terapêuticas alternativas podem ser necessárias para otimizar os resultados clínicos neste grupo.

Por fim, este estudo abre importantes perspectivas para pesquisas futuras, destacando a necessidade de investigar os mecanismos moleculares subjacentes às diferenças sexuais observadas e de desenvolver algoritmos terapêuticos baseados no sexo. A incorporação da análise da variabilidade da frequência cardíaca na prática clínica pode representar um avanço significativo na medicina personalizada, permitindo intervenções mais precisas e seguras. Esses esforços têm o potencial de melhorar significativamente os desfechos cardiovasculares em ambos os sexos, reduzindo eventos adversos e otimizando a eficácia terapêutica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGELINK, M. W. et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. **Clinical Autonomic Research**, v. 11, n. 2, p. 99–108, Apr. 2001.

ALEXANDROU, A. J. et al. Mechanism of hERG K⁺ channel blockade by the fluoroquinolone antibiotic moxifloxacin. **British Journal of Pharmacology**, v. 147, n. 8, p. 905–916, Apr. 2006.

ALVES, M. J. N. N. et al. Abnormal neurovascular control in anabolic androgenic steroids users. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 42, n. 5, p. 865–871, May 2010.

BILLMAN, G. E. Heart rate variability - a historical perspective. **Frontiers in physiology**, v. 2, p. 86, 29 Nov. 2011.

BRENNAN, M.; PALANISWAMI, M.; KAMEN, P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? **IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering**, v. 48, n. 11, p. 1342–1347, Nov. 2001.

CAMPOS, L. A. et al. Mathematical biomarkers for the autonomic regulation of cardiovascular system. **Frontiers in physiology**, v. 4, p. 279, 7 Oct. 2013.

DÉMOLIS, J. L. et al. Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 68, n. 6, p. 658–666, Dec. 2000.

ELAHI, R.; MUKKAMALA, R. Selective quantification of cardiac sympathetic and parasympathetic nervous function from non-invasive measurements. **Conference Proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, v. 2006, p. 921–924, 2005.

FARAH, B. Q. Heart rate variability as an indicator of cardiovascular risk in young individuals. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 115, n. 1, p. 59–60, Jul. 2020.

FEITOSA, A. D. M. et al. Pharmacological treatment of hypertension: from the golden trio to the octet. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 115, n. 2, p. 270–272, 28 Aug. 2020.

FENICHEL, R. R. et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 15, n. 4, p. 475–495, Apr. 2004.

FLOREA, V. G.; COHN, J. N. The autonomic nervous system and heart failure. **Circulation Research**, v. 114, n. 11, p. 1815–1826, 23 May 2014.

GODOY, D. A.; ORQUERA, J.; RABINSTEIN, A. A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome caused by fat embolism syndrome. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 30, n. 2, p. 237–243, 2018.

GOLDBERGER, A. L. et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. **Circulation**, v. 101, n. 23, p. E215-20, 13 Jun. 2000.

GROSJEAN, P.; URIEN, S. Reevaluation of moxifloxacin pharmacokinetics and their direct effect on the QT interval. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 52, n. 3, p. 329–338, Mar. 2012.

GÜLER, S. et al. Lidocaine as an anti-arrhythmic drug: Are there any indications left? **Clinical and translational science**, v. 16, n. 12, p. 2429–2437, Dec. 2023.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. Guyton and Hall: Tratado de fisiologia médica. 2011.

HARRIS, P. R. et al. Heart rate variability measurement and clinical depression in acute coronary syndrome patients: narrative review of recent literature. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 10, p. 1335–1347, 18 Jul. 2014.

HOSHI, R. A. et al. Poincaré plot indexes of heart rate variability: relationships with other nonlinear variables. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, v. 177, n. 2, p. 271–274, Oct. 2013.

HUIKURI, H. V.; STEIN, P. K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 56, n. 2, p. 153–159, Oct. 2013.

HUMMA, Z. E.; PATEL, P. Moxifloxacin. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

JOHANNESSEN, L. et al. Differentiating drug-induced multichannel block on the electrocardiogram: randomized study of dofetilide, quinidine, ranolazine, and verapamil. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 96, n. 5, p. 549–558, Nov. 2014.

JOHANNESSEN, L. et al. Late sodium current block for drug-induced long QT syndrome: Results from a prospective clinical trial. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 99, n. 2, p. 214–223, Feb. 2016.

KEMP, A. H. et al. Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients: implications for cardiovascular risk. **Plos One**, v. 7, n. 2, p. e30777, 15 Feb. 2012.

KHAN, S. S. et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. **JAMA Cardiology**, v. 3, n. 4, p. 280–287, 1 Apr. 2018. T

KISHI, T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. **Journal of Cardiology**, v. 59, n. 2, p. 117–122, Mar. 2012.

KOENIG, J.; THAYER, J. F. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 64, p. 288–310, May 2016.

MARTIN, R. L. et al. The utility of hERG and repolarization assays in evaluating delayed cardiac repolarization: influence of multi-channel block. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 43, n. 3, p. 369–379, Mar. 2004.

MIRMOHAMADSADEGHI, L. et al. **Cardio:respiratory characterization of the autonomic balance** 2016 Computing in Cardiology Conference (CinC). **Anais...**: 2016 computing in cardiology conference (cinc). In: 2016 COMPUTING IN CARDIOLOGY CONFERENCE. Computing in Cardiology, 14 Sep. 2016

MOUNSEY, J. P.; DIMARCO, J. P. Cardiovascular drugs. Dofetilide. **Circulation**, v. 102, n. 21, p. 2665–2670, 21 Nov. 2000.

NIEHOFF, J. et al. The effect of antiarrhythmic drugs on the beat rate variability of human embryonic and human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 14106, 1 Oct. 2019.

OLIVEIRA, G. M. M. DE et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 118, n. 1, p. 115–373, Jan. 2022.

OLLEIK, F. et al. Mexiletine: Antiarrhythmic mechanisms, emerging clinical applications and mortality. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 46, n. 11, p. 1348–1356, Nov. 2023.

PASCHOAL, M. A.; POLESSI, E. A.; SIMIONI, F. C. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em mulheres climatéricas treinadas e sedentárias. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 90, n. 2, p. 80–86, Feb. 2008.

PATRON, E. et al. Association between depression and heart rate variability in patients after cardiac surgery: a pilot study. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 73, n. 1, p. 42–46, Jul. 2012.

PINHEIRO, A. DE O. et al. Cardiac autonomic dysfunction in elderly women with myocardial infarction. **Current Medical Research and Opinion**, v. 31, n. 10, p. 1849–1854, 26 Aug. 2015.

RAJENDRA ACHARYA, U. et al. Heart rate variability: a review. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 44, n. 12, p. 1031–1051, Dec. 2006.

RASCHI, E. et al. The hERG K⁺ channel: target and antitarget strategies in drug development. **Pharmacological Research**, v. 57, n. 3, p. 181–195, Mar. 2008.

REDFERN, W. S. et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. **Cardiovascular Research**, v. 58, n. 1, p. 32–45, 1 Apr. 2003.

REYES DEL PASO, G. A. et al. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. **Psychophysiology**, v. 50, n. 5, p. 477–487, May 2013.

RISK, M. et al. Heart rate variability measurement in diabetic neuropathy: review of methods. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 3, n. 1, p. 63–76, 2001.

ROUKOZ, H.; SALIBA, W. Dofetilide: a new class III antiarrhythmic agent. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 5, n. 1, p. 9–19, Jan. 2007.

ROUTLEDGE, H. C.; CHOWDHARY, S.; TOWNEND, J. N. Heart rate variability--a therapeutic target? **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 27, n. 2, p. 85–92, Apr. 2002.

SHI, P.; FANG, Y.; YU, H. Effects of different types of verbal activities on heart rate variability. **Eng—Advances in Engineering**, v. 05, n. 10, p. 310–313, 2013.

SIEPMANN, M. et al. A pilot study on the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects. **Applied psychophysiology and biofeedback**, v. 33, n. 4, p. 195–201, Dec. 2008.

SOHINKI, D.; STAVRAKIS, S. New approaches for treating atrial fibrillation: Focus on autonomic modulation. **Trends in cardiovascular medicine**, v. 30, n. 7, p. 433–439, Oct. 2020.

STEIN, K. M. et al. Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. **Circulation**, v. 88, n. 1, p. 127–135, Jul. 1993.

TALREJA, O.; CASSAGNOL, M. Diltiazem. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

TARVAINEN, M. P. et al. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 113, n. 1, p. 210–220, 2014.

TASK FORCE. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043–1065, 1 Mar. 1996.

TISDALE, J. E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. **Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada : RPC**, v. 149, n. 3, p. 139–152, May 2016.

TIWARI, R. et al. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. **Current cardiology reviews**, v. 17, n. 5, p. e160721189770, 2021.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Revista brasileira de cirurgia cardiovascular: orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, Jun. 2009.

VICENTE, J.; JOHANNESSEN, L.; STRAUSS, D. G. ECG effects of Dofetilide, Moxifloxacin, Dofetilide+Mexiletine, Dofetilide+Lidocaine and Moxifloxacin+Diltiazem in Healthy Subjects. **physionet.org**, 2016.

WALKER, J. S. **Fast Fourier Transforms (Studies in Advanced Mathematics)**. 2nd. ed. Boca Raton, Fla: CRC Press, 1996. p. 464

WILDE, A. A. M.; LANGENDIJK, P. Antiarrhythmic drugs, patients, and the pharmaceutical industry: value for patients, physicians, pharmacists or shareholders? **Netherlands Heart Journal**, v. 15, n. 4, p. 127–128, 2007.

WOODHEAD, M. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17 Suppl 6, n. Suppl 6, p. E1-59, Nov. 2011.

ZHANEL, G. G.; NOREDDIN, A. M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 1, n. 5, p. 459–463, Oct. 2001.