

# Os Grandes Ensaios Terapêuticos em Arritmias Ventriculares e sua Repercussão na Terapêutica Farmacológica Antiarrítmica

Fernando Antônio Aquino GONDIM<sup>(\*)</sup> Wesley Duílio S. MELO<sup>(\*)</sup> Henrique Horta VELOSO<sup>(\*)</sup>  
Angelo Amato Vincenzo de PAOLA<sup>(\*\*)</sup>

Reblampa 78024-192

Gondim F A A. Melo W D S. Veloso H H. Paola A A V. Os grandes ensaios terapêuticos em arritmias ventriculares e sua repercussão na terapêutica farmacológica antiarrítmica. Reblampa 1997; 10(4): 195-210.

**RESUMO:** As arritmias ventriculares têm sido objeto de numerosos estudos multicêntricos nos últimos vinte anos. Os resultados desses estudos modificaram não só as opções terapêuticas atuais, como também motivaram a elaboração de novos ensaios terapêuticos. A população de coronarianos após o infarto do miocárdio tem sido a mais amplamente estudada. As drogas da classe II foram as únicas que realmente preveniram a mortalidade total em infartados sem taquiarritmias ventriculares sustentadas prévias. Já as drogas da classe I, apesar de serem potentes supressoras de ectopias ventriculares, não demonstraram redução da mortalidade. No CAST, em um acompanhamento médio de 10 meses, a mortalidade foi maior no grupo tratado (7,7%) que no placebo (3%). Metanálises realizadas com drogas dessa classe mostraram mortalidade maior no grupo tratado (5,6%) que no placebo (4,9%). Quando comparada com o placebo, a amiodarona promoveu uma redução de 33% no risco de morte por arritmia no CAMIAT, que acompanhou por 2 anos pacientes infartados com arritmia ventricular complexa. Entretanto, a redução da mortalidade total de 18% não foi considerada estatisticamente significativa. No EMIAT, comparada com o placebo, a amiodarona tampouco reduziu a mortalidade total em infartados portadores de disfunção ventricular esquerda. Durante 2 anos de acompanhamento em portadores de miocardiopatia, o GESICA revelou menor mortalidade total em uma população com apenas 39% de coronarianos, 1,2 grupo tratado com amiodarona A redução de risco foi de 28%, quando comparada com o grupo controle. O STAT-CHF não demonstrou redução da mortalidade total em miocardiopatas (71% de coronarianos) comparando o placebo (42%) com a amiodarona (39%) durante um acompanhamento de 2 anos. No grupo de pacientes que sobreviveram à fibrilação ventricular, o CASCADE demonstrou menor mortalidade no grupo tratado empiricamente com a amiodarona quando comparado a drogas da classe I guiadas pelo Holter ou pelo estudo eletrofisiológico. Comparando o D,L sotalol com drogas classe I, o ESVEM demonstrou menor incidência de recorrência da taquicardia ventricular sustentada e menor mortalidade quando comparado com seis drogas da classe I em três anos de acompanhamento. O sucesso da amiodarona e do sotalol no controle das taquiarritmias ventriculares sustentadas foi atribuído à combinação da ação classe III com a  $\beta$  - bloqueadora presente nas duas drogas. Com o advento da terapia não farmacológica antiarrítmica, novos estudos que comparem as diversas modalidades de tratamento se farão necessários.

**DESCRITORES:** taquicardia ventricular, extra-sístoles ventriculares, drogas antiarrítmicas, tratamento.

(\*) Pós-graduando do Serviço de Eletrofisiologia Clínica do Departamento de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

(\*\*) Professor Adjunto Livre Docente Chefe do Serviço de Eletrofisiologia Clínica do Departamento de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

Endereço para Correspondência: Rua Napoleão de Barros, 593. CEP: 04024-002 - SÃO PAULO - SP.

Trabalho recebido em 08/1997 e publicado em 12/1997.

## INTRODUÇÃO

As ciências exatas caracterizam-se pela elaboração de modelos experimentais que, quando bem estruturados, apresentam resultados bem definidos e de fácil constatação, muitas vezes dispensando métodos estatísticos para validá-los. De forma contrária, os ensaios clínicos que testam a ação de medicamentos muito frequentemente necessitam de um grande número de variáveis, um importante universo amostral e rigor metodológico no desenho dos protocolos. Mesmo assim, os achados podem diferir de forma tão sutil que apenas técnicas estatísticas sofisticadas conseguem identificar diferenças nos resultados dos tratamentos e assegurar que os fenômenos não ocorreram por acaso<sup>1</sup>.

Os estudos clínicos controlados, idealizados para afastar as tendências que podem voluntária ou involuntariamente interferir nos resultados, apresentam um profundo impacto na prática clínica. Dependendo de suas conclusões, condutas clássicas podem ser modificadas, alterando completamente as opções de tratamento. Por outro lado, se um estudo declara eficaz uma droga maléfica, muito tempo e muitas vidas podem ser postas em risco até que se acumulem novas evidências que anulem as conclusões errôneas de um estudo mal conduzido.

Ciente da importância desses estudos, nos últimos anos a literatura médica tem focado detalhada e entusiasticamente o impacto por eles gerado em todos os campos da medicina<sup>2</sup>. Difíceis de serem realizados, por envolverem um grande número de seres humanos, necessitam de normas éticas e planejamento irretocáveis para a sua execução.

Na impossibilidade de se conseguir um número suficiente de pacientes numa mesma investigação, algumas técnicas estatísticas, denominadas metanálise, passaram a reunir estudos feitos com amostras populacionais e metodologia homogênea, para tentar chegar a conclusões que só seriam possíveis com um maior número de pacientes<sup>3</sup>.

Uma série de ensaios clínicos controlados e metanálise têm sido realizados para delinear quais tratamentos podem influir significativamente nos eventos clínicos, solucionando ao menos parcialmente os dilemas existentes na prática médica.

As arritmias ventriculares, particularmente, têm sido objeto de estudos multicêntricos que tentaram delimitar as melhores opções terapêuticas e os grupos que delas se beneficiariam. Grande parte dos trabalhos teve como principal objetivo do tratamento antiarrítmico a redução da mortalidade súbita. Entretanto, os ensaios clínicos mais recentes redimensionaram o enfoque terapêutico para a redução da mortalidade cardíaca total ou mesmo da mortalidade total.

A população mais estudada por esses trabalhos

tem sido a dos coronarianos, por ser esta a cardiopatia mais prevalente dentre os grupos que evoluem com eventos letais nos países do 1º mundo. Em estudos de autópsias de vítimas de morte súbita, identificou-se uma incidência de 80 a 90% de doença coronariana, com mais de 70% destes apresentando cicatriz de infarto do miocárdio<sup>4</sup>. O registro eletrocardiográfico, obtido através do Holter, das arritmias responsáveis por esses eventos revelou como causa mais freqüente a fibrilação ventricular, e, na maior parte das vezes precedida pela taquicardia ventricular sustentada<sup>5</sup>.

Apesar de a função ventricular e de a isquemia miocárdica serem os mais importantes índices da má evolução após o infarto do miocárdio, as arritmias ventriculares são fatores de risco independentes para morte súbita na população de coronarianos<sup>6</sup>. As extrasístoles ventriculares foram vistas como deflagradoras potenciais das formas sustentadas e a redução de seu número pelas drogas antiarrítmicas foi considerada uma medida capaz de prevenir os eventos letais.

Essas arritmias podem estar presentes desde a fase aguda do infarto do miocárdio, originadas pela instabilidade elétrica própria dessa fase. Após a cicatrização do infarto, os riscos de fibrilação ventricular reduzem-se. Entretanto, para os sobreviventes da fase hospitalar, o primeiro ano após o infarto apresenta riscos de morte em torno de 10%, que posteriormente se reduzem para menos de 5% ao ano<sup>6</sup>.

Assim sendo, o alvo principal dos primeiros estudos foi a redução do número de extra-sístoles ventriculares.

## ENSAIOS CLÍNICOS COM DROGAS ANTIARRÍTMICAS DO GRUPO I

### *Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS)*

O CAPS foi o primeiro ensaio clínico multicêntrico com drogas antiarrítmicas, placebo-randomizado e duplo-cego, envolvendo um número grande de pacientes. Seu objetivo não era muito amplo, uma vez que pretendia determinar a eficácia dessas drogas em reduzir o número de extra-sístoles ventriculares e de episódios de taquicardia ventricular não sustentada e verificar a persistência desse efeito. Teve o seu desenho projetado de forma a possibilitar a posterior realização de um estudo de maiores proporções, para testar a eficácia dessas mesmas drogas em reduzir a mortalidade súbita<sup>7</sup>. Os quatro antiarrítmicos analisados foram a flecainida, a encainida, o moricizine e a imipramina. O Quadro 1 resume os critérios de inclusão adotados.

As características do protocolo diferenciavam-nos dos que o precederam (Figura 1). Em primeiro lugar, permitiu selecionar uma população uniforme, constituída de pacientes recentemente infartados. Em segundo, todo o grupo foi selecionado após ter sido

**QUADRO 1**

Resumo dos Critérios de Inclusão do CAPS

1. Estar entre 6 a 60 dias após o infarto agudo do miocárdio
2. Holter com número maior que 10 extra-sístoles ventriculares por hora ou com taquicardia ventricular não sustentada de no máximo 9 complexos com no mínimo 5 episódios
3. Eficácia com pelo menos uma droga
4. Fração de ejeção maior ou igual a 20%
5. Idade menor ou igual a 75 anos

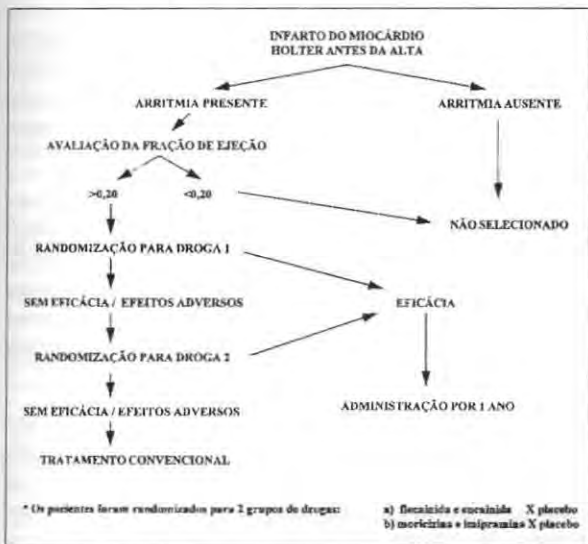


Figura 1 - CAPS

constatada a presença de arritmias ventriculares e a eficácia das drogas foi medida a curto e a longo prazo pelo Holter. Além disto, a amostra populacional foi grande, quando estudos prévios tinham pequenas populações, Foram exaustivamente pesquisadas as pró-arritmias e as causas de todos os óbitos. Definiu-se como eficácia da droga a redução de pelo menos 70% do número de extra-sístoles ventriculares e de 90% dos episódios de taquicardia ventricular não sustentada.

Cada droga foi analisada quanto à eficácia na população em que foi administrada. As que mantiveram sua eficácia em pelo menos 70% da população, por um período de 1 ano, foram selecionadas para outro grande estudo que se seguiu - o CAST<sup>7</sup>. A randomização comparou o placebo e dois grupos de drogas: o primeiro constituído pela flecainida e pela encainida, drogas do grupo IC da classificação de Vaughan Williams, e o segundo pelo moricizina e pela imipramina, drogas do grupo IA. O CAPS iniciou-se em julho de 1983 e foi concluído em agosto de 1985<sup>8</sup>. Quinhentos e dois pacientes foram selecionados, sendo 99 tratados com encainida, 103 com flecainida, 102 com imipramina, 98 com moricizina e 100 com placebo (Tabela 1). Pelos critérios pro-

**TABELA 1**

Eficácia e Eventos das Drogas Antiarrítmicas no CAPS

DROGA	EFICÁCIA	SUSPENSÃO	ICC	ÓBITOS
FLECAINIDA	86/103(83%)	8	38%	9
ENCAINIDA	77/99(78%)	5	31%	4
IMIPRAMINA	53/102(52%)	10	36%	9
MORICIZINA	65/98(66%)	12	23%	7
PLACEBO	39/100(39%)	10	17%	7

postos, a encainida e a flecainida tiveram os maiores índices de eficácia na população estudada: 78 e 83%, respectivamente. A imipramina e o moricizina apresentaram resultados menos satisfatórios: 52 e 66%, respectivamente. A "eficácia" do grupo placebo foi de 39%, chamando atenção para a variabilidade das arritmias ventriculares analisadas pelo Holter. A imipramina foi a droga com menor eficácia e maior índice de intolerância, não sendo portanto selecionada para o CAST<sup>8</sup>.

O CAPS foi eficaz na avaliação dos objetivos para os quais foi projetado. Pela primeira vez um estudo demonstrou que as drogas antiarrítmicas eram capazes de suprimir de forma prolongada extra-sístoles ventriculares e com ação significativamente maior que a do placebo.

### Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)

O CAST partiu do princípio de que a extra-sístolia ventricular freqüente após o infarto. É prenunciadora da morte súbita, de tal forma que a sua supressão se faria acompanhar pela redução dos óbitos. Com base nos resultados do CAPS, três drogas antiarrítmicas (flecainida, encainida e moricizina) foram selecionadas para o seu protocolo.

Os critérios de inclusão foram semelhantes ao do CAPS, tendo sido feitas, entretanto, algumas modificações: foram incluídos infartados com até 2 anos após o evento coronário e, em função dos resultados prévios do CAPS, não se administrou flecainida ou encainida aos pacientes com fração de ejeção menor que 30%, já que com elas esse grupo apresentara piora do tipo funcional<sup>9,10</sup>. A Figura 2 resume a seqüência de administração das drogas no CAST.

Após avaliação inicial, os pacientes incluídos no estudo foram randomizados para os três grupos de drogas. Nesta fase a administração do fármaco foi aberta. As drogas que preencheram os critérios de eficácia passaram para a etapa subsequente, que consistia em uma randomização, desta vez comparando o fármaco considerado eficaz e o placebo (Figura 2).

Até março de 1989, 2309 pacientes haviam sido selecionados. Em 1727 deles foi constatada a



Figura 2 - CAST

eficácia da droga na fase aberta, de modo que foram então randomizados. Destes, 730 foram selecionados para o uso da encainida ou da flecainida, 725 para o placebo e 272 para o moricizine. O grupo que monitorou o estudo solicitou a exclusão da flecainida e da encainida em março de 1989, após observar mortalidade superior no grupo de pacientes que fez uso das drogas ativas (7,7%), quando comparado com o placebo (3,0%), sendo esta diferença estatisticamente significativa. A Tabela 2 resume os eventos letais ocorridos na vigência do CAST I. O estudo continuou prosseguiu apenas com a administração de moricizine versus placebo.

**TABELA 2**  
Resultados da mortalidade nos grupos do CAST I

Variável	Encainida/Flecainida (n=730)	Placebo
Dias de exposição	293	300
Morte por arritmia	33	9
Outras mortes cardíacas	14	6
Causas não-cardíacas ou não classificadas	9	7
Total de óbitos	56	22

Em continuação, o CAST II, comparou o uso do moricizine e do placebo quanto à mortalidade por arritmia. Foram selecionados 1325 pacientes: 665 para o grupo tratado e 660 para o grupo placebo. Novamente houve maior mortalidade no grupo tratado (17/665) quando comparado ao grupo placebo (3/660), tendo sido recomendada a interrupção do estudo<sup>11</sup>.

Com resultados do CAST, a supressão das extra-sístoles ventriculares deixou de ser o objetivo principal de novos estudos. Seus achados corroboraram os resultados de alguns trabalhos experimentais que descreveram a ausência de relação entre a capacidade antifibrilatória e eficácia dos antiarrítmicos na redução da extra-sístolia ventricular<sup>12</sup>. Além disso, alguns ensaios clínicos haviam alertado para a presença de efeitos deletérios, principalmente com o

uso da flecainida, em pacientes com função ventricular deteriorada<sup>13</sup>.

### Metanálise das drogas do grupo I

Na década de oitenta, observou-se que os ensaios clínicos com drogas antiarrítmicas apresentavam características metodológicas muito semelhantes, facilitando a análise conjunta de seus resultados e tornando possível a comparação entre os grupos. Pequenas amostras foram somadas, resultando em amostras maiores e dando origem a metanálise. Estas exigem critérios de inclusão e exclusão bem definidos, assim como devem ser semelhantes as características clínicas dos pacientes e a terapêutica utilizada. Somente assim, os dados podem ser comparados<sup>14</sup>.

A lidocaína foi usada na fase aguda do infarto do miocárdio com o objetivo de prevenir a ocorrência de taquiarritmias ventriculares. Apesar da supressão das extra-sístoles ventriculares e das taquiarritmias sustentadas, a metanálise demonstrou um aumento significativo da mortalidade com seu uso, por assistolia ou bradicardia<sup>15</sup>.

Em trabalho recente, Yusuf analisou 51 ensaios clínicos randomizados que utilizaram drogas do grupo I e que envolveram 23.000 pacientes: 16 com agentes da IA, 32 drogas da classe IB, 6 com drogas da classe IC e, por último, 1 estudo que randomizou a quinidina, o mexiletine ou a disopiramida, comparando-as com o placebo<sup>16</sup>, (Tabelas 3 e 4). Os resultados da metanálise quanto à mortalidade não evidenciaram diferenças significativas na análise individual de cada droga, na comparação entre os

**TABELA 3**  
Metodologia dos Estudos com Drogas do Grupo I

Agente	N° pct.	N° Trials	Intervenção		Duração		objetivo	
			precoce	tardia	curta	média		longa
<b>Classe Ia</b>								
quinidina	207	2	1	1	2	—	—	arr/mort
procainamida	364	5	2	3	2	1	2	arr/mort
disopiramida	2912	7	6	1	5	2	—	arr/mort
imipramina	202	1	—	1	—	—	1	arritmia
moricizina	2897	3	—	2	1	—	2	arr/mort
<b>Classe Ib</b>								
lidocaína(IV)	2640	10	10	—	10	—	—	arr/mort
lidocaína (IM)	7435	7	7	—	7	—	2	arr/mort
tocainida	1446	6	5	1	4	—	2	arr/mort
fenitoína	718	2	1	1	—	—	2	mort
mexiletina	1734	7	6	1	3	2	2	arr/mort
<b>Classe Ic</b>								
apirindina	513	3	—	3	—	1	2	arr/mort
encainida	1181	3	—	3	1	—	2	arr/mort
Flecainida	844	2	—	2	—	—	2	arr/mort
quin/dis/mex	96	1	—	1	—	—	1	arr/mort
<b>total</b>	<b>23229</b>	<b>59</b>	<b>38</b>	<b>20</b>	<b>35</b>	<b>6</b>	<b>18</b>	

TABELA 4

Resumo dos Resultados de Mortalidade em Estudos Randomizados com Drogas do Grupo I após Infarto do Miocárdio

agente	tratado	placebo	observado-esperado	variância	odds ratio(95%)	p
<b>Classe Ia</b>						
quinidina	10/94	6/113	+2,57	3,58	2,05(0,73-5,78)	NS
procainamida	15/182	19/182	-2,02	7,59	0,77(0,38-1,56)	NS
disopiramida	104/1460	98/1452	+2,75	46,70	1,06(0,80-1,41)	NS
imipramina	7/102	6/100	+0,44	3,06	1,15(0,38-3,54)	NS
morizina	117/1454	88/1443	+15,05	48,76	11,39(1,04-1,87)	<0,05
subtotal	253/3292	217/3290	+18,79	106,23	1,19(0,99-1,44)	NS
<b>Classe Ib</b>						
lidocaína(iv)	103/1379	76/1261	+8,50	40,31	1,23(0,91-1,68)	NS
lidocaína(im)	53/3737	47/3738	+0,41	23,20	1,02(0,68-1,53)	NS
localinida	20/721	23/725	-1,44	10,35	0,87(0,47-1,60)	NS
fenitoína	41/359	40/359	+0,62	17,54	1,04(0,65-1,65)	NS
mexiletina	89/872	89/862	-0,45	38,22	0,99(0,72-1,36)	NS
subtotal	306/7068	275/6945	+7,64	129,62	1,06(0,89-1,26)	NS
<b>Classe Ic</b>						
apiridina	28/258	37/255	-4,59	14,04	0,72(0,43-1,22)	NS
encainida	45/619	24/562	+9,68	16,10	1,82(1,12-2,97)	<0,02
flecainida	24/426	13/418	+5,31	8,84	1,82(0,94-3,53)	NS
subtotal	97/1303	74/1235	+10,40	38,88	1,31(0,95-1,79)	NS
quin/dis/mex	4/49	5/47	-0,59	2,06	0,75(0,19-1,29)	NS
total	660/11712	571/11517	+36,24	276,79	1,14(1,01-1,28)	<0,05

grupos controle e tratado, quando a análise enfocou cada droga individualmente. A análise conjunta de todas as drogas do grupo I, permitiu observar uma taxa de mortalidade significativamente maior no grupo tratado (Tabela 4).

## METANÁLISE COM DROGAS CLASSE II

As drogas da classe II foram utilizadas principalmente em pacientes na fase aguda do infarto do miocárdio ou após a alta hospitalar. A droga não foi administrada por seus efeitos antiarrítmicos e sim pela potencial redução da isquemia miocárdica. Em 1985, Yussuf e colaboradores, através de meta-análise de estudos randomizados, relataram a experiência com o uso de drogas  $\beta$ -bloqueadoras nessa população. O estudo incluiu trabalhos com administração oral ou endovenosa tanto nas primeiras horas após o evento agudo, como em períodos tardios<sup>17</sup>.

Na maior parte deles observou-se redução no tamanho da área infartada, relacionada à precocidade da administração das drogas. Estimou-se em 20 % a redução do sítio de necrose. Na análise de 16 estudos randomizados com 18.000 pacientes que fizeram uso crônico dos  $\beta$ -bloqueadores, observou-se uma redução em torno de 20% da mortalidade total ( $p < 0,05$ ). Quando se considerou somente a mortalidade súbita, a redução foi ainda maior: 30% ( $p < 0,01$ )<sup>17</sup>.

Salerno e colaboradores compararam através da meta-análise a capacidade supressora de extra-sístoles dos antiarrítmicos<sup>18</sup>. As drogas da classe III foram as que evidenciaram maior poder de

supressão das arritmias ventriculares<sup>19</sup>. O grupo II caracterizou-se por um baixo potencial de redução dessas arritmias. Foi portanto surpreendente que essas drogas se associassem à menor mortalidade, o que levou a questionar quais os mecanismos responsáveis por tal ação benéfica.

A redução da frequência cardíaca, a diminuição da força contrátil e, portanto, do consumo de oxigênio do coração levam à limitação da área infartada, a uma cicatriz menor e à diminuição da isquemia miocárdica. A redução do tônus adrenérgico, combinada com a da isquemia miocárdica, atua no controle dos deflagradores da fibrilação ventricular. Até o momento, as drogas da classe II foram as únicas com as quais ficou demonstrada a redução não só da mortalidade súbita como também da mortalidade total<sup>19</sup>.

## ENSAIOS CLÍNICOS DE AMIODARONA

A amiodarona, droga inicialmente utilizada como um antianginoso, apresenta ação antiarrítmica compatível com os quatro grupos da classificação de Vaughan-Williams. No entanto, sua ação predominante é da classe III, isto é, prolonga a repolarização ventricular. Além disso, é também um bloqueador simpático não específico, atua no metabolismo da tireóide e inibe a atividade dos canais de potássio sensíveis a ATP (fator de modulação da arritmogênese)<sup>20</sup>.

Apesar dos resultados favoráveis, os estudos iniciais com essa droga eram retrospectivos e com populações não homogêneas<sup>21,22</sup>. Alguns ensaios clínicos controlados e randomizados surgiram na

década de 90 com o objetivo de avaliar a ação da amiodarona na redução da mortalidade.

### Basel Antiarrhythmic Study (BASIS)

Realizado na Suíça, o BASIS analisou a eficácia da amiodarona em internados por infarto agudo do miocárdio que apresentavam arritmia ventricular complexa assintomática por ocasião da alta hospitalar<sup>23</sup>. Os critérios de inclusão foram reunidos no Quadro 2.

#### QUADRO 2

##### RESUMOS DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO BASIS

1. Idade menor que 71 anos.
2. Admissão no hospital por infarto agudo do miocárdio
3. Presença, antes da alta, de arritmia classe 3 e 4 de lown assintomática
4. Ausência de complicações do infarto

Ao todo, 1220 pacientes internados na fase aguda do infarto do miocárdio, foram avaliados clinicamente antes da alta hospitalar e submetidos a um Holter de 24 horas. Os que preencheram os critérios de inclusão foram randomizados em 3 grupos. O primeiro, em que foi selecionada através do Holter uma droga do grupo I capaz de reduzir em 50% o número de extra-sístoles ventriculares. O segundo em que foi administrada amiodarona. O terceiro foi o grupo controle. Os pacientes do grupo 1 que não apresentaram resultados eficazes foram incluídos no grupo 2. A Figura 3 resume os critérios de seleção e randomização utilizados no BASIS. Seu objetivo principal foi a redução da morte súbita ou da taquicardia ventricular sustentada.

Da população inicialmente estudada, somente 340 pacientes foram selecionados para o estudo, dos quais 312 chegaram à etapa de randomização. Cem pacientes constituíram o grupo 1, 98 o grupo 2 e 114 o grupo 3. Em 1 ano de

acompanhamento, a mortalidade foi de 13% no grupo 3, 10% no grupo 1 e 5% do grupo 2. A análise estatística detectou redução significativa da mortalidade súbita no grupo 2.

Os resultados sugerem que a ação da amiodarona em reduzir mortalidade súbita não está ligada à diminuição das extra-sístoles. No grupo da amiodarona, a maior parte dos óbitos ocorreu na fase de impregnação da droga, que foi muito prolongada pela baixa dosagem de administração (200mg/dia). Pfisterer e colaboradores<sup>24</sup>, analisando a população do BASIS em um acompanhamento médio de 72 meses, observaram que, mesmo após a suspensão da droga, o grupo tratado com amiodarona teve mortalidade significativamente menor (30%) que a do grupo controle (45%).

### Estudo Polonês

O estudo polonês selecionou pacientes após infarto agudo do miocárdio que não podiam usar drogas b-bloqueadoras, principalmente pela presença de disfunção ventricular. Os critérios de inclusão para o estudo estão resumidos no Quadro 3. Seu objetivo foi a avaliação da mortalidade cardíaca e da mortalidade por qualquer causa independente, a despeito da complexidade ventricular ao Holter<sup>25</sup>.

#### QUADRO 3

##### Resumos dos Critérios de Inclusão do Estudo Polonês

1. Idade menor que 75 anos
2. Infarto agudo do miocárdio entre 5 e 7 dias
3. Contra-indicação ao uso de  $\beta$ -bloqueador
4. As contra-indicações ao uso de  $\beta$ -bloqueador foram: insuficiência cardíaca congestiva, asma brônquica, doença arterial periférica e diabetes em tratamento.

Foram randomizados 613 pacientes em 2 grupos: 305 no grupo amiodarona e 308 no placebo. Após seguimento de 1 ano, a mortalidade no grupo amiodarona foi de 6,9%, contra 10,7% no grupo em que utilizou o placebo. Após uma fase de impregnação com 800 mg/dia por 7 dias, a dose administrada foi de 400 mg/dia por 12 meses. Um dos critérios para a redução da dose foi um intervalo QT maior que 480 ms, sendo que valores superiores a 500 ms determinavam a exclusão do estudo. Outro critério foi a frequência cardíaca menor que 55 bpm, a exclusão do estudo sendo determinada por valores inferiores a 50 bpm. Sinais de toxicidade por amiodarona também levavam à retirada do paciente do estudo. A Figura 4 resume os achados do estudo.

Os resultados evidenciaram uma redução significativamente mortalidade no grupo tratado. A maior parte dos óbitos ocorreu nos primeiros 6 meses, não havendo diferença estatisticamente significativa nos dois grupos nas primeiras 4 semanas. No grupo

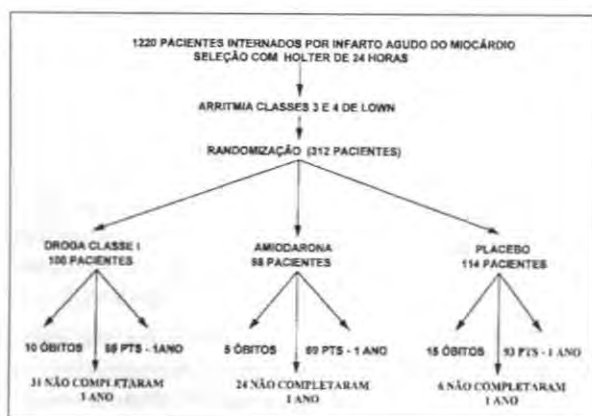


Figura 3 - BASIS

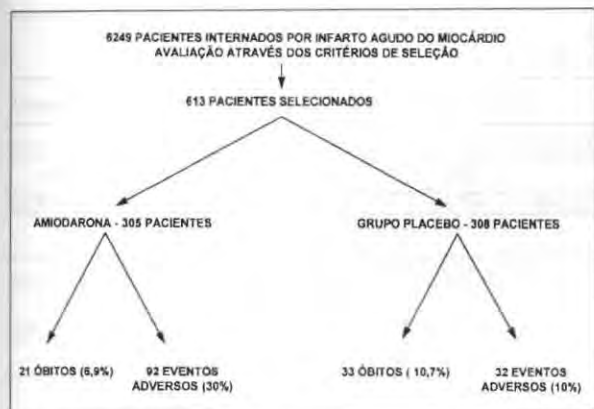


Figura 4 - Estudo Polonês

controle, a incidência de morte súbita foi maior (6,5% versus 3,3%). Entretanto, a incidência de efeitos colaterais foi significativamente maior no grupo tratado (30% versus 10%). A droga foi suspensa em 18% dos pacientes, na maior parte das vezes em decorrência de distúrbios de condução, hipertireoidismo, bradicardia e micro-depósitos na córnea.

Apesar de os resultados evidenciam redução da mortalidade pela amiodarona, algumas limitações do estudo reduzem o impacto das conclusões. A principal foi o pequeno tamanho da amostra. Recentemente a mortalidade do grupo controle (308 pacientes) foi avaliada e comparada com a do grupo tratado (305 pacientes), após 46 meses de seguimento. A mortalidade do grupo tratado foi de 17,4% e do controle 19,5%. A amiodarona reduziu significativamente a mortalidade em 46 meses (26).

#### Grupo de Estudio en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA)

O GESICA teve seus resultados divulgados em agosto de 1994<sup>27</sup>. Trata-se de um estudo prospectivo, controlado e randomizado, cujo principal objetivo foi verificar a influência da amiodarona na redução da mortalidade total de pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva. Essa população constitui um grupo de risco para morte súbita, independentemente da presença de complexidade ventricular ao Holter.

De dezembro de 1989 a março de 1993, foram comparados o grupo em que foi administrada amiodarona na dose de 300 mg/dia e o grupo controle. O Quadro 4 resume os critérios de inclusão e exclusão adotados do estudo. Todos os pacientes incluídos no estudo utilizavam terapêutica de forma maximizada para combater a insuficiência cardíaca. Após a seleção e posterior randomização, os pacientes que receberam amiodarona iniciaram seu uso em ambiente hospitalar, com a dose de 600 mg/dia

#### QUADRO 4

##### Critérios de Inclusão e Exclusão do GESICA

###### INCLUSÃO:

1. Portadores de miocardiopatia
2. Aumento da área cardíaca pelo rx de tórax
3. Tipo funcional pelo menos 2 pela sociedade canadense de cardiologia
4. Fração de ejeção menor que 0,35

###### EXCLUSÃO:

1. Condições clínicas passíveis de piora com o uso de amiodarona
2. Doenças orovalvares
3. Cardiomiopatia restritiva e hipertrófica
4. Insuficiência coronária iniciada há menos de 3 meses
5. Distúrbios de condução
6. História prévia de taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular.



Figura 5 - GESICA

durante 14 dias e 300mg/dia por 2 anos. A Figura 5 resume a seqüência de randomização do GESICA.

Ao todo, 516 pacientes foram selecionados, 256 dos quais no grupo controle e 260 no grupo amiodarona. Na vigência do estudo ocorreram, 193 eventos: 187 óbitos e 6 ressuscitações, dos quais 5 também evoluíram para o óbito, sendo 106 no grupo controle e 87 no grupo da amiodarona. No grupo controle, 149 pacientes foram internados com piora da insuficiência cardíaca e 119 no grupo que utilizou amiodarona. Houve redução de 31% do risco para insuficiência cardíaca congestiva. A queda da mortalidade ocorreu principalmente entre 90 a 120 dias de inclusão no estudo, atingindo o pico no primeiro ano e mantendo-se estável até o segundo ano de acompanhamento. O risco de óbito foi reduzido em 28%. O estudo chegou à conclusão que a amiodarona foi efetiva na redução da mortalidade e do número de internações por insuficiência cardíaca. A Tabela 5 resume os resultados obtidos.

**TABELA 5**  
Resultados do GESICA

Variável	controle n (%)	amiodarona N(%)	redução de risco	escore Z	p (bicaudal)
pacientes randomizados	256(100)	260(100)			
óbitos*	106(41,4)	87(33,5)	28%	2,26	0,024
internações+óbitos(ICC)	149(58,2)	119(45,8)	31%	3,04	0,0024
* óbitos:					
morte súbita	39(15,2)	32(12,3)	27	1,37	0,16
progressão da ICC	52(20,3)	44(16,90)	23	1,37	0,16
desconhecida	11(4,3)	7(2,7)			
outros	4(1,6)	4(1,6)			

**Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure (STAT-CHF)**

O STAT-CHF teve seus resultados divulgados em julho de 1995<sup>28</sup>. Trata-se de um estudo controlado, placebo-randomizado e duplo-cego, em que a amiodarona foi avaliada em sua capacidade de reduzir a mortalidade total (objetivo primário) ou a mortalidade súbita (objetivo secundário) em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e arritmia ventricular assintomática. Os critérios de inclusão e exclusão estão reunidos nos Quadros 5 e 6.

**QUADRO 5**

Critérios de Inclusão no STAT-CHF

1. Pacientes com história documentada de insuficiência cardíaca congestiva
2. Pelo menos 10 extra-sístoles ventriculares por hora sem sintomatologia
3. Aumento da área cardíaca constatado pelo ecocardiograma com diâmetro ventricular de pelo menos 55 mm, r-x de tórax com índice cárdio-torácico maior que 0,50.
4. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou menos.

**QUADRO 6**

Critérios de Exclusão no STAT-CHF

1. Mulheres em potencial período de gestação
2. Infarto do miocárdio precedendo em até 3 meses o estudo
3. Arritmia ventricular sintomática
4. Fibrilação ventricular antes do estudo
5. Doença tireoideana
6. Alargamento do qrs maior que 180 ms
7. Intervalo qtc maior ou igual a 500 ms
8. Hipertensão arterial severa sintomática

Após uma avaliação inicial, os pacientes foram estratificados de acordo com a sua cardiopatia de base, isquêmica ou não, e randomizados em 2 grupos: amiodarona e placebo. A dose inicial de amiodarona foi de 800 mg/dia durante 14 dias, depois 400 mg/dia por 50 semanas e, por fim 300 mg/dia (Figura 6). O tempo de seguimento foi de pelo menos 3,5 anos, com acompanhamento máximo de 4,5 anos.



Figura 6 - Sequência de Randomização do STAT-CHF

Ao todo, 674 pacientes foram randomizados: 336 no grupo que utilizou amiodarona e 338 no grupo que recebeu o placebo. Após um acompanhamento médio de 3 anos e 9 meses, ocorreram 274 óbitos: 131 (39%) no grupo amiodarona e 143 (42%) no grupo controle. A curva atuarial de sobrevida em 2 anos no grupo da amiodarona foi 69,4 % e de 70,8% no grupo placebo (p=0,6). Em relação à mortalidade súbita, também não ficou demonstrada a redução da mortalidade no grupo tratado (p=0,43). A morte por falência cardíaca ocorreu em 34 pacientes do grupo amiodarona (26%) e em 40 pacientes do grupo placebo (28%).

No subgrupo de pacientes coronarianos, a amiodarona não trouxe benefícios significativos no que diz respeito à mortalidade total. Entretanto, nos não coronarianos houve uma tendência a seu favor (p = 0,07). Os pacientes que a receberam tiveram maior supressão de arritmias ventriculares ao Holter, entretanto esta não se relacionou à diminuição da mortalidade total. Os grupos não diferiram quanto ao desenvolvimento de taquicardia ventricular sintomática: 18 pacientes no grupo amiodarona e 20 no grupo placebo. Os resultados do estudo encontram-se resumidos na Figura 7.

Surpreendentemente, os resultados deste estudo diferiram daqueles encontrados no GESICA. Mesmo o fato do estudo argentino não ser duplo-cego não justifica as discrepâncias encontradas. A diferença mais marcante entre estes estudos reside na proporção de pacientes coronarianos, que foi menor



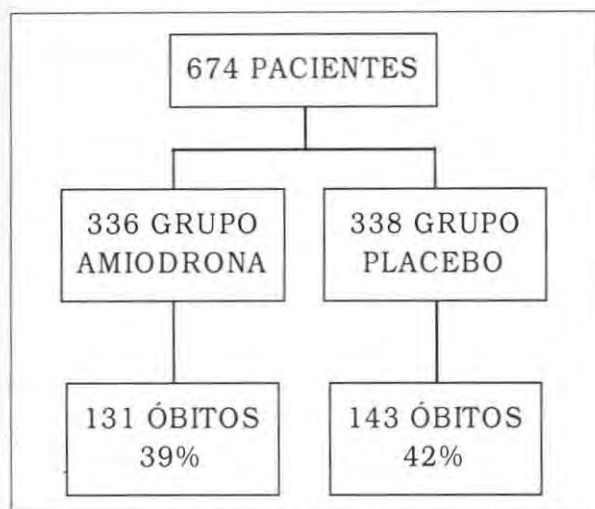


Figura 7 - Resumo dos Resultados do STAT-CHF

no GESICA (39%) que no STAT-CHF (70%). Esta é uma distinção importante, uma vez que no STAT-CHF observou-se uma tendência de redução da mortalidade entre os pacientes com miocardiopatia não isquêmica. Talvez, se a população de não coronarianos fosse maior, como ocorreu no GESICA, os resultados seriam semelhantes.

#### Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial (CAMIAT)

O CAMIAT foi um estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado que teve seus resultados recentemente divulgados<sup>29,30</sup>. Seu principal objetivo foi verificar a redução da mortalidade relacionada à arritmia ou à morte súbita e seus objetivos secundários incluíram também as mortalidades cardíaca e total. O Quadro 7 resume seus critérios de inclusão e exclusão.

#### QUADRO 7

Critérios de Inclusão e Exclusão do CAMIAT

##### INCLUSÃO

1. Idade maior ou igual a 19 anos
2. Infarto agudo do miocárdio recente (6 a 45 dias após o evento)
3. Holter com pelo menos 10 extra-sístoles ventriculares por hora ou 1 episódio de taquicardia ventricular não sustentada

##### EXCLUSÃO

1. Intolerância à droga
2. Frequência cardíaca menor que 50 bpm
3. Bloqueio atrioventricular
4. Intervalo qtc maior que 480 ms
5. Neuropatia periférica
6. Hepatite aguda ou crônica
7. Sinais sugestivos de fibrose intersticial
8. Hipo ou hipertireoidismo
9. Gravidez
10. Necessidade de uso de drogas antiarrítmicas
11. ICC tipo funcional IV

Cada um dos pacientes selecionados foi randomizado em 2 grupos: placebo e amiodarona. A dose administrada da droga foi de 10mg/Kg/dia por 2 semanas, 300-400mg/dia por 3,5 meses e 200mg/dia por 16 meses. O Holter foi repetido a cada 4 meses, e a dose da droga foi reduzida nos casos em que houve eficácia pelo Holter ou sinais de toxicidade. O seguimento clínico por paciente foi de até 24 meses, com média de 1,79 anos.

Ao todo, 1202 pacientes foram estudados (Figura 8), a amiodarona sendo suspensa em 221 deles, 159 por efeitos colaterais, e 152 placebo. A incidência de efeitos colaterais relacionados a problemas pulmonares, tireoideanos, neurológicos, a outras taquiarritmias ventriculares e à pró-arritmia foram significativamente maiores na população que fez uso de amiodarona. Considerada como um todo, a incidência de efeitos colaterais foi significativamente maior neste grupo.

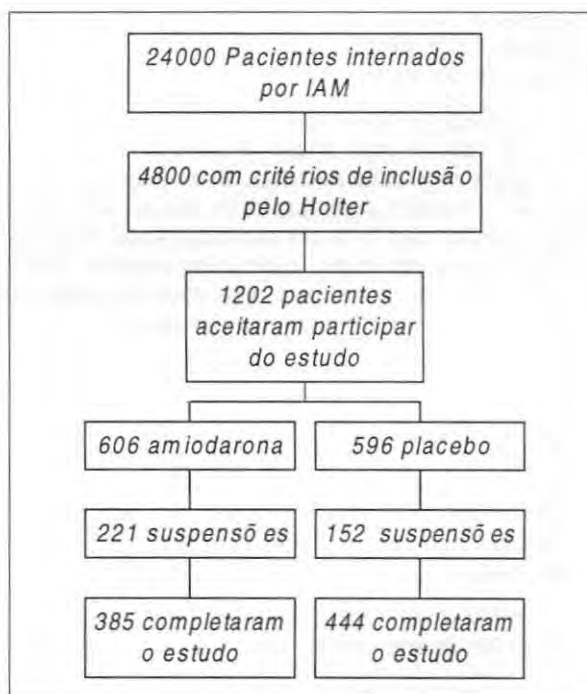


Figura 8 - CAMIAT (seqüência do estudo)

Analisando os óbitos nos 2 grupos, os autores identificaram um número significativamente menor de mortes por arritmia ou por fibrilação ventricular no grupo tratado ( $p=0,016$  considerando a análise de eficácia ou  $0,029$  considerando a intenção de tratar) com redução 48,5% do risco de óbito de 48,5%. Entretanto, não houve diferenças estatisticamente significantes quando se considerou a mortalidade cardíaca ou a mortalidade total (Tabela 6).

**Tabela 6**  
Resultados de Mortalidade do CAMIAT

Eventos	Amiodarona		Placebo		Redução Risco Relativo	p
	nº Eventos	Taxa/ano	nº Eventos	Taxa/ano		
<b>Análise de eficácia</b>						
FV ou MA	15	1,77	31	3,38	48,5%	0,016
MA	15	1,77	24	2,6	32,6%	0,114
MC	30	3,53	44	4,77	27,4%	0,087
MT	37	4,36	50	5,42	21,2%	0,136
<b>Intenção de Tratar</b>						
FV ou MA	25	2,29	39	3,71	38,2%	0,029
MA	24	2,20	33	3,11	29,3%	0,097
MC	44	4,04	55	5,18	22%	0,108
MT	57	5,23	68	6,41	18,3%	0,129

FV= Fibrilação ventricular; MA= morte arritmica; MC= morte cardíaca; MT= morte total

### European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT)

O EMIAT foi outro estudo multicêntrico que avaliou a eficácia da amiodarona na redução da mortalidade total (objetivo primário), da mortalidade cardíaca e por eventos arrítmicos (objetivos secundários) em pacientes com baixa fração de ejeção<sup>31</sup>.

Foram incluídos pacientes com idades entre 18 e 75 anos e com fração de ejeção menor que 40% (pela medicina nuclear), estratificados em 2 grupos: o primeiro com fração de ejeção entre 31 e 40% e menor que 31% no segundo. Após a avaliação inicial, os pacientes foram randomizados em 2 grupos: controle (placebo) e amiodarona. Cada paciente foi seguido por pelo menos um ano.

Foram excluídas pacientes com potencial de gravidez, as que haviam usado amiodarona nos últimos 6 meses ou que apresentavam bradicardia, bloqueio atrioventricular de 2º grau, pausas sinusais acima de 2,5 segundos, doença tireoideana, síndrome do QT longo, insuficiência cardíaca tipo funcional IV, e também aqueles que necessitavam de drogas antiarrítmicas.

No total, 1486 pacientes foram estudados (Figura 9). Ocorreram na vigência do estudo 205

óbitos, sendo 103 no grupo da amiodarona e 102 no grupo placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando se considerou a mortalidade total, ou a mortalidade cardíaca, porém houve redução estatisticamente significativa no número de mortes por arritmia ou nos episódios de fibrilação ventricular<sup>31</sup>, conforme pode ser visto na Tabela 7.

**TABELA 7**  
Resultados do EMIAT considerando a mortalidade nos grupos.

	Placebo	Amiodarona	Razão de risco	p
<b>Intenção de Tratar</b>				
Número em Análise	743	743		
Mortalidade Total	102	103	0,99	0,96
Mortalidade Cardíaca	89	85	0,94	0,67
Mortalidade por Arritmia	50	33	0,65	0,05
Mortalidade por Arritmia e ressuscitação por FV	61	42	0,68	0,05
<b>Análise no Tratamento</b>				
Número em Análise	732	735		
Mortalidade Total	90	84	1,01	0,95
Mortalidade Cardíaca	80	70	0,94	0,71
Mortalidade por Arritmia	45	23	0,55	0,02
Mortalidade por Arritmia e ressuscitação por FV	59	30	0,55	0,006



Figura 9 - EMIAT

Os resultados do EMIAT e do CAMIAT não são favoráveis à administração rotineira da amiodarona em populações que sobrevivem à fase hospitalar do infarto agudo do miocárdio, seja nos grupos com baixa fração de ejeção ou naqueles com número elevado de extra-sístoles ventriculares.

Através de editorial Gottlieb, questiona o valor da amiodarona na redução da mortalidade súbita ou por arritmia. Segundo ele, a diferenciação com as outras possibilidades de óbito é tênue, sugerindo que o objetivo maior dos estudos controlados deve ser sempre a mortalidade total<sup>32</sup>.

### Cardiac Arrest in Seattle (CASCADE)

O CASCADE comparou a terapêutica antiarrítmica convencional com a utilização empírica da amiodarona em sobreviventes de episódio de fibrilação ventricular em ambiente extra-hospitalar. Os critérios de inclusão do estudo estão resumidos no Quadro 8.

**QUADRO 8**  
Critérios de Inclusão do CASCADE

1. Sobrevivente de parada cardíaca por fibrilação ventricular.
2. Evento não ocorrido na fase aguda do infarto do miocárdio
3. Arritmia ventricular freqüente pelo holter
4. Indução de taquiarritmias ventriculares sustentadas pelo estudo eletrofisiológico
5. Recuperação neurológica

Os pacientes selecionados tinham as seguintes características: infarto do miocárdio prévio (82%), insuficiência cardíaca congestiva (45%) e fração de ejeção média de  $0,35 \pm 0,10$ . A investigação dos casos incluiu a identificação da causa da parada cardíaca, exames de rotina, cinecoronarioculografias, avaliação não invasiva da função ventricular, testes funcionais para detecção de isquemia miocárdica, Holter de 24 horas e estudo eletrofisiológico sem drogas antiarrítmicas<sup>33, 34</sup>.

A Figura 10 ilustra a seqüência de randomização em 2 grupos de tratamento: amiodarona empírica versus terapia antiarrítmica convencional guiada pelo estudo eletrofisiológico e Holter. Nesse último, as drogas administradas foram: procainamida, quinidina, disopiramida, tocainida, mexiletina, encainida, flecainida, propafenona ou foi utilizada terapia combinada. A seqüência de teste não foi previamente determinada havendo, entretanto, o cuidado de não administrar drogas previamente utilizadas pelo paciente.



Figura 10 - CASCADE

Os objetivos principais do estudo foram: avaliar a ação desses agentes terapêuticos sobre a mortalidade cardíaca total, a fibrilação ventricular e a síncope seguida de choque por desfibrilador implantável. O desfibrilador não foi rotineiramente implantado na primeira parte do estudo (1984-1988), sendo posteriormente utilizado em todos aqueles passíveis de implante cirúrgico (1988-1992), o que correspondeu a 50% de toda a população estudada.

Ao todo, 228 pacientes foram estudados, dos quais 113 receberam amiodarona e 115 terapia antiarrítmica convencional (33 quinidina, 26 procainamida, 17 terapia combinada e 12 flecainida). Os dois grupos tinham características clínicas homogêneas. No grupo convencional, 57 pacientes foram guiados pelo estudo eletrofisiológico, tendo sido observado que, após a administração de drogas, em 35 pacientes não foi possível induzir taquicardia ventricular sustentada, em 10 reduziu-se o ciclo de frequência da taquicardia e em 12 não houve qualquer efeito benéfico, sendo estes últimos então submetidos ao implante de desfibrilador. No grupo guiado por Holter, 35 de 45 pacientes obtiveram resultados eficazes com a utilização dos antiarrítmicos.

Na análise estatística do grupo da terapia antiarrítmica convencional, não houve diferença significativa, quanto ao prognóstico, entre os que tiveram eficácia, independentemente do método, e os ineficazes. Porém, na comparação com o grupo que utilizou amiodarona, verificou-se que aqueles tratados com essa droga tiveram um número menor de eventos graves (8,8% contra 11%), resultados esses estatisticamente significantes. A análise de sobrevida também foi favorável ao grupo amiodarona (82% versus 69% em 2 anos; 66% versus 52% em 4 anos e 53% versus 40% em 6 anos).

### ENSAIOS CLÍNICOS SOBRE AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DAS DROGAS ANTIARRÍTMICAS E ESTUDOS COM SOTALOL

A terapia das arritmias ventriculares, principalmente em pacientes com taquiarritmias ventriculares sustentadas, tem sido classicamente acompanhada por 2 métodos: Holter de 24 horas e estudo eletrofisiológico. Alguns trabalhos com pequenas amostras ou não randomizados concluíram que a estimulação ventricular programada era o método mais confiável para prever a eficácia das drogas antiarrítmicas<sup>35,36</sup>. Havia então a necessidade de um ensaio clínico multicêntrico controlado que verificasse qual o método que avaliasse de forma mais eficaz o prognóstico a longo prazo das drogas antiarrítmicas

#### Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM)

O ESVEM comparou o estudo eletrofisiológico e o Holter em suas respectivas capacidades de pre-

dizer a eficácia a longo prazo de drogas antiarrítmicas na prevenção da recorrência de taquiarritmias ventriculares sustentadas. O Quadro 9 resume os critérios de inclusão e exclusão adotados.

#### QUADRO 9

Critérios de Inclusão e Exclusão do ESVEM:

##### INCLUSÃO:

1. Taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular documentadas.
2. Morte súbita ressuscitada.
3. Síncope não monitorada.

##### EXCLUSÃO:

1. Possibilidade de gravidez.
2. Doença renal severa.
3. Síndrome do qt longo.
4. Cardiomiopatia hipertrófica.
5. Uso de antidepressivos tricíclicos ou compostos inibidores da monoamino oxidase.
6. Doenças que limitam a expectativa de vida.

Após a avaliação inicial, os pacientes selecionados foram submetidos a um estudo eletrofisiológico e ao Holter de 48 horas. Na análise do Holter, os que tiveram um número maior ou igual a 10 extra-sístoles ventriculares por hora ou pelo menos 1 episódio de taquicardia ventricular não sustentada e ou taquiarritmias ventriculares sustentadas indutíveis ao estudo eletrofisiológico foram então randomizados em 2 grupos em que a droga utilizado teve sua eficácia avaliada para cada método. Sete drogas foram utilizadas, seis do grupo I (imipramina, mexiletina, pirlenol, procainamida, propafenona e quinidina) e uma do grupo III (sotalol)<sup>37,38</sup>.

No grupo do Holter, foi considerada eficaz a droga capaz de reduzir em 70% o número de extra-sístoles ventriculares isoladas, em 80% as pareadas e em 90% os episódios de taquicardia ventricular não sustentada. No estudo eletrofisiológico, a eficácia foi considerada naqueles casos em que não se conseguiu induzir taquiarritmia ventricular sustentada. A droga considerada eficaz foi então administrada de forma prolongada e os pacientes seguidos ambulatorialmente com a finalidade de detectar possíveis efeitos adversos do medicamento ou recorrência da arritmia. Na admissão e antes da alta, todos os pacientes foram submetidos a um teste ergométrico, com o objetivo de avaliar o desencadeamento de hipotensão, dor precordial, alterações do segmento S-T ou taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular. Nesta prova, a indução de taquiarritmias ventriculares sustentadas, foi considerada um indicador de ineficácia da droga nos 2 braços do estudo. A Figura 11 resume a randomização utilizada no ESVEM. O objetivo primário do ESVEM foi estudar a recorrência das arritmias, tendo em vista a droga utilizada e o método que a considerou eficaz. Ao

todo, 2103 pacientes foram avaliados, dos quais 600 foram excluídos por não apresentarem condições clínicas satisfatórias e 498 abandonaram o estudo, restando somente 1005 pacientes. Destes, 141 não preencheram os critérios de inclusão pelo Holter, 349 pelo estudo eletrofisiológico e 29 pelos dois. Portanto, somente 486 pacientes foram randomizados: 244 no grupo Holter e 242 no estudo eletrofisiológico.

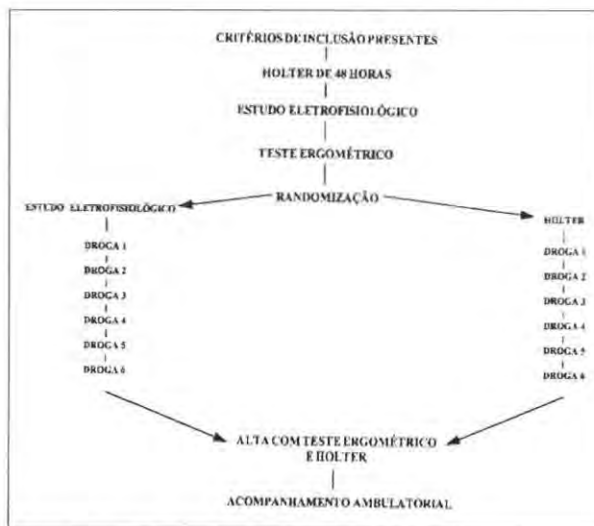


Figura 11 - ESVEM

No grupo do estudo eletrofisiológico, 45% da população (108/242) obteve eficácia e no Holter, 77% (188/244). Um acompanhamento de até 6 anos registrou 150 recorrências de arritmias e 46 óbitos em 296 pacientes que faziam uso de droga considerada eficaz por um dos dois métodos. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os 2 grupos com relação à recorrência. A Tabela 8 sintetiza os resultados de recorrência, comparando os 2 métodos, e a Tabela 9 traz um resumo comparativo das drogas utilizadas no estudo.

O ESVEM criou o conceito de eficácia completa que consiste na avaliação da eficácia por um método preditivo e da tolerância do paciente à droga no ajuste da dose, na administração crônica do medicamento sem a ocorrência de efeitos adversos que indiquem a suspensão e, por último, na ausência da recorrência da arritmia. O D-L sotalol foi a droga que apresentou maior eficácia completa, quando comparado com outras drogas. Suas taxas de recorrência, de mortalidade e de tolerância foram significativamente menores que as outras drogas. Esses resultados colocaram o sotalol, juntamente com a amiodarona, na primeira linha do tratamento das arritmias ventriculares.

Algumas críticas foram levantadas quanto à natureza do estudo. Em primeiro lugar, a randomização

**TABELA 8**

ESVEM: Resumo das Recorrências de Arritmia Comparativamente ao Método Utilizado

Categoria	Recorrência total	Holter	Estudo Eletrofisiológico
Morte por arritmia	34(11%)	18(10%)	16(15%)
Parada cardíaca	16(5%)	11(6%)	5(5%)
Taquicardia Ventricular Sustentada(TVS)			
Terminada por cardioversão	41(14%)	27(14%)	14(13%)
(TVS) terminada com droga iv	10(3%)	6(3%)	2(2%)
(TVS) terminada espontaneamente	27(9%)	19(10%)	8(7%)
Síncope não monitorada	8(3%)	6(3%)	2(2%)
Taquicardia Ventricular Não Sustentada	11(4%)	6(3%)	5(5%)
"Torsades de pointes"	3(1%)	1(1%)	2(2%)
total de recorrências	150(51%)	94(50%)	56(52%)

Número total de pacientes com pelo menos uma droga eficaz = 296  
 Número de pacientes com eficácia no Holter = 188/ Pelo estudo eletrofisiológico = 108  
 Número total de recorrências=150

**TABELA 9**

Resumo dos resultados DE eficácia das drogas utilizadas no ESVEM

droga	n	%efeitos adversos	Holter	EEF	ambos
Imipramina	129	43	45	10	21
mexiletine	226	27	67	12	36
pirmenol	109	23	55	19	32
procainamida	158	24	50	26	34
propafenona	220	26	48	14	28
quinidina	157	24	59	16	33
sotalol	234	16	56	35	43
valor de p	—	—	0,347	<0,001	0,015

de 7 antiarrítmicos fez com que cada droga eficaz fosse administrada a uma população pequena. Além disso, em pacientes refratários a múltiplos esquemas terapêuticos, uma droga considerada ineficaz antes da seleção pôde ser eventualmente administrada no teste de eficácia. Questionou-se também a pequena percentagem de ressuscitados (21%) na população estudada.

Em conclusão, os dois métodos para a avaliação da eficácia das drogas antiarrítmicas parecem ser complementares. Isoladamente o Holter apresenta várias limitações, dentre elas a variabilidade na frequência das arritmias ventriculares. Além disso, estudos como o CAST demonstraram que a eficácia da droga em suprimir extra-sístoles ventriculares não implica na diminuição da mortalidade súbita, nem na redução da ocorrência de taquiarritmias ventriculares

sustentadas. O estudo eletrofisiológico, por outro lado, também apresenta limitações. A baixa incidência de recorrência clínica nos que continuam com taquicardia ventricular sustentada indutível, sob o uso de amiodarona, quando comparada com drogas da classe I, indica baixa capacidade preditiva do método (recorrência 40% sob amiodarona versus 90% em drogas da classe I). No grupo onde não se consegue induzir a taquicardia, o prognóstico é melhor, com menor incidência de recorrência.

Apesar de suas limitações, o estudo eletrofisiológico é imprescindível na avaliação de taquiarritmias ventriculares. É o método de escolha na identificação de seus mecanismos, no mapeamento (quando possível) e na seleção da melhor proposta terapêutica, inclusive a não farmacológica. A aplicação de radiofrequência pode ser uma alternativa viável em grupos selecionados de pacientes: os que apresentam ciclos de taquicardia mais lentos. Na vigência de taquicardia ventricular sustentada rápida o cardioversor desfibrilador implantável é uma das alternativas terapêuticas mais eficazes.

O Holter, em conjunto com as técnicas invasivas também é imprescindível. A capacidade de avaliar preventivamente os fenômenos pró-arrítmicos é uma de suas características. A avaliação da atividade autonômica através da análise da variabilidade da frequência cardíaca também é outra grande aplicação.

### **Survival With Oral D-Sotalol (SWORD)**

O SWORD randomizou 3.121 pacientes com infarto do miocárdio, recente (6 a 42 dias após o evento) ou tardio (após 42 dias), e fração de ejeção menor que 40% para receberem d-sotalol ou placebo. Resultados de estudos prévios com D-L sotalol demonstraram a alta eficácia da droga em prevenir a recorrência de taquiarritmias ventriculares sustentadas, porém não se sabia se esse efeito era devido ao isômero D, com ação quase exclusiva da classe III ou à combinação com atividade  $\beta$ -bloqueadora<sup>40, 41</sup>.

Seu objetivo primário foi o de determinar a ação redutora do d-sotalol sobre a mortalidade global em comparação com o placebo, nos pacientes com doença arterial coronária manifesta por infarto do miocárdio prévio. Também avaliou o d-sotalol quanto à tolerância e à segurança quando administrado a um período prolongado a esses pacientes.

Inicialmente, pretendeu randomizar 6.400 pacientes, entretanto, após um acompanhamento médio de 148 dias, ocorreram 78 óbitos (5%), nos 1.549 pacientes que receberam o d-sotalol, 48 óbitos (3,1%) nos 1.572 pacientes que utilizavam o placebo. A maior taxa de mortalidade do grupo tratado determinou a interrupção do estudo. O risco relativo de óbito no grupo tratado foi de 1,65, determinando uma diferença significativa quando comparado ao placebo

( $p=0,006$ ), principalmente em pacientes com fração de ejeção menor que 30%. Na análise da mortalidade observou-se um predomínio de causas cardíacas ou por arritmias no grupo d-sotalol.

A partir desse estudo, pôde-se concluir que a ação antiarrítmica classe III isolada não confere, ação protetora contra a mortalidade em pacientes coronarianos com disfunção ventricular. Todas as drogas antiarrítmicas são potencialmente letais e arritmias assintomáticas de qualquer natureza não justificam o seu uso.

A maior crítica ao estudo foi com relação à heterogeneidade da amostra. Em alguns casos foram incluídos pacientes com até 15 anos após infarto do miocárdio e função ventricular não homogênea, o que certamente caracteriza uma população de menor risco para a morte súbita quando comparado aos pacientes infartados há menos de 1 ano<sup>42</sup>.

#### **ANÁLISE CRÍTICA DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS CONTROLADOS**

Apesar dos estudos clínicos controlados apresentarem metodologias diferentes e resultados às vezes conflitantes entre si, suas conclusões refizeram as opções terapêuticas dos anos noventa:

1) A redução da mortalidade total deve ser o objetivo maior da terapêutica antiarrítmica. A redução das extra-sístoles ventriculares no Holter ou a não indução de taquicardia ventricular sustentada no estudo eletrofisiológico são objetivos secundários e não necessariamente sinalizam eficácia a longo prazo das drogas antiarrítmicas.

2) Não há evidências até o momento que justifiquem o uso de drogas antiarrítmicas em sobrevi-

ventes da fase hospitalar do infarto do miocárdio e que apresentem baixa fração de ejeção ou um número elevado de extra-sístoles ventriculares. Na população de miocardiopatas não isquêmicos, a amiodarona parece apresentar ação favorável, sugerindo a necessidade de estudos controlados exclusivamente com essa população.

3) Pelos resultados negativos que obtiveram na terapêutica a longo prazo das arritmias ventriculares as drogas da classe I caíram em desuso na prevenção da mortalidade súbita.

4) As drogas da classe III (amiodarona e D-L sotalol) passaram a ocupar um espaço fundamental na terapêutica a longo prazo das arritmias ventriculares, principalmente na prevenção da recorrência das taquiarritmias ventriculares sustentadas.

5) A ação "pura" de uma classe antiarrítmica parece não apresentar vantagens em relação às demais drogas. A flecainida e a encainida, com ação quase exclusiva classe I, não reduzem a mortalidade. Resultado semelhante obteve o D sotalol com ação classe III.

6) As drogas da classe II, empregadas na população de coronarianos, reduziram significativamente a mortalidade. A ação  $\beta$ -bloqueadora também se fez presente com a amiodarona e com o D-L sotalol e parece ser fundamental, pela redução do tônus adrenérgico, para a eficácia a longo prazo dessas drogas.

7) Com o aperfeiçoamento da terapia não-farmacológica, particularmente do cardioversor-desfibrilador implantável e da ablação por cateter, estudos que permitam comparar as diversas modalidades de tratamento tornam-se imprescindíveis.

GONDIM F A A. MELO W D S. VELOSO H H. PAOLA A A V. Great trials with antiarrhythmic drugs on treatment of ventricular arrhythmias and their impact on modern pharmacologic therapy. Reblampa 1997; 10(4): 195-210.

**ABSTRACT:** Ventricular arrhythmias have been studied by controlled multicentric protocols during the last 20 years. The results of these trials have changed the current therapeutic options and yielded new investigations. The population after myocardial infarction and non previous sustained ventricular tachyarrhythmias was most widely studied and Class II drugs decreased significantly total mortality. Class I drugs, in spite of being powerful premature ventricular complexes suppressors, have not reduced mortality. The CAST study, during a 10 month follow up, achieved higher mortality with class I drugs treated group (7.7%) than placebo (3%). Meta-analysis of these drugs had also higher mortality in the treated group (5,6%) when compared to placebo (4,9%). Amiodarone reduced arrhythmic death by 33% on CAMIAT when compared to placebo, during a 2 year follow up with patients after myocardial infarction with complex ventricular arrhythmia. However total mortality risk reduction of 18%, achieved in this study, was not considered significant. On EMIAT study, after a 2 year follow up in patients with left ventricle dysfunction after myocardial infarction, mortality was similar on amiodarone group (735 deaths) and placebo (732 deaths). GESICA (amiodarone versus control) study in patients with cardiomyopathy patients achieved lower mortality in amiodarone group (risk reduction of 28%). The population had only 39% of patients with coronary artery disease. The STAF-CHF (amiodarone versus placebo) had no reduction on total mortality in amiodarone group (39 versus 42%). In this population, 71% of the patients had coronary artery disease, and a 2 year follow up. CASCADE study, with survivors of cardiac arrest, achieved lower mortality on amiodarone empirically administered group (69 versus 82% on 2 years; 52 versus 66% on 4 years; 40 versus 53% on 6 years) when compared to class I guided drugs. ESSEM study comparing D.L sotalol with class I drugs achieved lower mortality (risk reduction of 50%) and lower recurrence of sustained ventricular tachycardia (risk reduction of 43%) when compared to 6 class I antiarrhythmic drugs, during 3 year follow up. The efficacy of sotalol and amiodarone in controlling sustained ventricular tachyarrhythmias was attributed to the combined class III and II effects present on these 2 drugs. New trials are needed in the future comparing pharmacological and pharmacological therapies.

**DESCRIPTORS:** ventricular tachycardia, premature ventricular complexes, antiarrhythmic drugs, treatment.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Kassirer J P. Clinical trials and meta-analysis: what do they do for us? *N Engl J Med* 1992; 327: 273.
- 2 Lamas G A. Pfeffer M A. Hamm P. et al. Do the results of clinical trials of cardiovascular drugs influence medical practice? *N Engl J Med* 1992; 327: 241.
- 3 L'Abbé K A. Detsky A S. O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987; 107: 224.
- 4 Roberts W C. Jones A A. Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy studies in sudden death: annalysis of 31 patients and comparisons with 25 controls. *Am J Cardiol* 1979; 44: 39.
- 5 Lunas B. Coumel P. Leclercq J F. Ambulatory sudden cardiac death : mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151.
- 6 Bigger J T. Fleiss J L. Kleiger R. et al. Multicenter Post-Infarction Research Group. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250.
- 7 CAPS Investigators. The cardiac arrhythmia pilot study. *Am J Cardiol* 1986; 57: 91.
- 8 CAPS Investigators. Effects of encainide , flecainide, imipramine and moricizine on ventricular arrhythmias during the year after acute myocardial infarction: *Am J Cardiol* 1988; 61: 501.
- 9 Greene H L. Richardson D W. Barker A H. et al. Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic (The cardiac arrhythmia pilot study). *Am J Cardiol* 1989; 63: 1.
- 10 The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1989; 321: 406.
- 11 The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992; 327: 227.
- 12 Khou W H. Nelson S D. Lynch J J. et al. Effect of flecainide acetate of prevention of electrical induction of ventricular tachycardia and occurrence of ischemic ventricular fibrillation during the early postmyocardial infarction period. evaluation in a conscious canine model of sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 359.
- 13 De Paola A A V. Horowitz L N. Morganroth J. et al.

- Influence of left ventricular dysfunction on flecainide therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 163.
- 14 Thacker S B. Meta-analysis: a quantitative approach to research integration. *JAMA*; 259: 1685.
- 15 MacMahon S. Collins R. Peto R. et al. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction: an overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA* 1988; 260:1910.
- 16 Yussuf S. Teo K K. Approaches to sudden death: need for fundamental evaluation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 1991;2:S 233.
- 17 Yusuf S. Peto R. Lewis J. et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335.
- 18 Salerno D. Gillingham K J. Berry D A. Hodges M. A comparison of antiarrhythmic drugs for the suppression of ventricular ectopic depolarization: a meta-analysis. *Am Heart J* 1990; 120:340.
- 19 Yussuf S. Venkatesh G. Teo K K. Critical review of the approaches to the prevention of sudden death. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 51F.
- 20 Singh B N. Amiodarone: historical development and pharmacologic profile. *Am Heart J* 1983; 106: 788.
- 21 Herre J M. Sauve M J. Griffin J C. et al. Long term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 442.
- 22 Weinberg B A. Miles W M. Klein L S. et al. Five Year Follow-up of 589 Patients Treated With Amiodarone. *Am Heart J* 1993; 125:109.
- 23 Burkart F. Pfisterer M. Kiowski W. et al. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: basal antiarrhythmic study of infarct survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1711.
- 24 Pfisterer M. Kiowski W. Brunner H. et al. Long-term benefit of 1-year amiodarone treatment for persistent complex ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87: 309.
- 25 Ceremuzynski L. Kleczar E. Pakula M K. et al. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1056.
- 26 Ceremuzynski B A. Korombel W S. et al. Long-term secondary prevention after myocardial infarction with amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1995; (Suppl 1): 403A.
- 27 Doval H C. Nul D R. Grancelli H O. et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493.
- 28 Singh S N. - STAT-CHF Investigators. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia (Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *N Eng J Med* 1995; 333: 77.
- 29 CAMIAT Investigators. Canadian amiodarone myocardial infarction trial: rationale and protocol. *Am J Cardiol.* 1993; 72: 87F.
- 30 CAMIAT Investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations. *Lancet* 1997; 349: 675.
- 31 EMIAT Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349: 667.
- 32 Gottlieb S S. Dead is dead: artificial definitions are no substitute. *Lancet* 1997; 349: 662.
- 33 The CASCADE Investigators. Cardiac arrest in seattle: conventional versus amiodarone drug evaluation (CASCADE Study). *Am J Cardiol* 1991; 67: 578.
- 34 The CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (The CASCADE Study). *Am J Cardiol* 1993; 72: 280.
- 35 Platia E V. Reid P R. Comparison of programmed electrical stimulation and ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring in the management of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 493.
- 36 Skale B T. Miles W M. Heger J J. et al. Survivors of cardiac arrest: prevention of recurrence by drug therapy as predicted by electrophysiologic testing or electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1986; 57: 113.
- 37 The ESVEM Investigators. Determinants of predicted efficacy of antiarrhythmic drugs in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring trial. *Circulation* 1993; 87: 323.
- 38 The ESVEM Investigators. A comparison of electrophysiologic testing with holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *N Eng J Med* 1993; 329: 445.
- 39 Gottlieb C D. Berger M D. Miller J M. et al. What is an acceptable risk for cardiac arrest patients treated with amiodarone? *Circulation* 1988; 78: II-500.
- 40 Waldo A L. Camm J. deRuyter H. et al. survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (The SWORD Trial). *Am J Cardiol* 1995; 75:1023.
- 41 Waldo A L. Camm J. deRuyter H. et al. Effect of D-Sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348:7.
- 42 Sanderson J. The SWORD of Damocles. *Lancet* 1996; 348: 2-3.