

EPOTAMENIDES MARIA GOOD GOD

Avaliação da influência da inclusão da amiodarona na ocorrência de arritmias ventriculares em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva sob tratamento clínico otimizado

Tese apresentada ao Departamento de Cardio-Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Pereira Barretto

São Paulo
2005

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Pereira Barretto, que merece ser chamado orientador na mais completa acepção da palavra: foi sempre amigo, profissional, discreto, exigente, competente.

À Prof.^a Dra. Maria da Consolação V. Moreira, pelo seu incansável labor durante todas as fases deste trabalho em Belo Horizonte.

Aos Professores Drs. Michel Batlouni, João Pimenta e Antônio Carlos P. Chagas, pela enorme contribuição.

Aos meus filhos, meus incentivadores, em especial ao Frederico, que dedicou horas e horas a me ajudar no trabalho estatístico.

À minha companheira Suzana por tudo que ela é e significa para mim e pela paciente leitura de muitos rascunhos.

Aos meus pacientes vivos e àqueles outros que continuam vivos na minha estima.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	8
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	10
3.1 Delineamento do estudo	11
3.2 Critérios de elegibilidade, descrição do tratamento otimizado da ICC e acompanhamento	11
3.2.1 Critérios de inclusão	11
3.2.2 Critérios de exclusão	12
3.2.3 Pacientes elegíveis	12
3.2.4 Descrição do tratamento otimizado da ICC	14
3.2.5 Descrição (dinâmica) do acompanhamento: metodologia da avaliação clínica inicial e exames complementares à admissão no estudo	16
3.3 Caracterização dos desfechos clínicos	21
3.4 Análise estatística	22
4 RESULTADOS	24
4.1 Caracterização da amostra	25
4.2 Exames complementares à admissão	35
4.3 Dados da evolução, durante o seguimento, considerando as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais	45
4.4 Acompanhamento e desfechos clínicos	54
5 DISCUSSÃO	60
6 CONCLUSÕES	73
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

LISTA DE SIGLAS

AVC	Acidente vascular cerebral
BAV	Bloqueio atrioventricular
BCRD	Bloqueio completo de ramo direito
BCRE	Bloqueio completo de ramo esquerdo
BDAS	Bloqueio da divisão ântero-superior
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CRVM	Cirurgia de revascularização miocárdica
DCAV.....	Distúrbio de condução atrioventricular
DCIV	Distúrbio de condução intraventricular
ECG	Eletrocardiograma
ESV	Extrassístole ventricular
FA	Fibrilação Atrial
FE	Fração de ejeção
IAM	Infarto agudo do Miocárdio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
MP	Marcapasso cardíaco
NYHA	“ <i>New York Heart Association</i> ”
TVNS	Taquicardia ventricular não-sustentada
TVS	Taquicardia ventricular sustentada
VE	Ventrículo esquerdo

Resumo

Good God, EM. *Avaliação da influência da inclusão da amiodarona na ocorrência de arritmias ventriculares em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva sob tratamento clínico otimizado*[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 81p.

INTRODUÇÃO: A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) representa um dos mais importantes problemas de saúde pública em todo o mundo e tem uma morbi-mortalidade elevada. A mortalidade oscila em torno de 30 a 50% em 5 anos. As arritmias ventriculares são muito prevalentes nos pacientes com ICC e cerca de 35% a 50% destes morrem de maneira súbita, tendo como causa subjacente tais arritmias. Apesar dos fármacos com poder de suprimir essas arritmias, os grandes estudos clínicos, aleatorizados, controlados e com placebo não têm demonstrado que a supressão delas tenha benefício adicional quanto à qualidade de vida ou mortalidade nos pacientes sob tratamento otimizado da ICC.

OBJETIVOS: Avaliar, prospectivamente, e de maneira comparativa, em pacientes consecutivos e não selecionados com o diagnóstico de ICC, sob tratamento otimizado, qual a influência da inclusão da amiodarona na ocorrência de eventos arrítmicos ventriculares.

DELINEAMENTO: Estudo de coorte prospectivo, comparativo, envolvendo 115 pacientes consecutivos e não selecionados com diagnóstico de ICC, sob tratamento clínico otimizado, que foram sequencialmente alocados para o uso ou não da amiodarona.

CASUÍSTICA E MÉTODOS: Entre janeiro de 2002 e maio de 2004, 85 pacientes (43 homens, 42 mulheres) de uma amostra inicial de 115 pacientes portadores de ICC, classes II a IV da *New York Heart Association (NYHA)*, com fração de ejeção (FE) $\leq 0,40$, após terem o seu tratamento otimizado, foram alocados sequencialmente em dois grupos: Grupo I, com amiodarona e Grupo II, sem amiodarona. Os pacientes foram avaliados, clínica e laboratorialmente à admissão, e foram acompanhados a cada 2-3 meses pelo mesmo investigador, em um mesmo serviço. Eletrocardiograma (ECG), teleradiografia (RX) de tórax,

ecocardiograma, eletrocardiografia dinâmica (Holter) e teste de caminhada de seis minutos foram realizados, seus dados anotados em cada visita e comparados, ao final do estudo, com aqueles da admissão. O objetivo primário foi avaliar o comportamento da arritmia ventricular nos dois grupos. Embora o tamanho da amostra não tenha poder para tal, analisamos os efeitos da adição da amiodarona sobre a mortalidade e número de internações hospitalares, a partir do comportamento da arritmia ventricular. RESULTADOS: Não houve diferença entre os grupos, à admissão, quanto à condição clínica, classe funcional e no que diz respeito aos achados do RX de tórax, ecocardiograma transtorácico, Holter e ao teste de caminhada. O acompanhamento médio para os dois grupos foi de $20 \pm 4,8$ meses ($20,5 \pm 5,0$ para o Grupo I e $19,5 \pm 4,7$ para o Grupo II). Houve melhora da classe funcional, ao longo do seguimento, entre os sobreviventes, em ambos os grupos ($p=0,001$ no Grupo I e $p=0,042$ no Grupo II), e significativa melhora da performance física medida pelo teste de caminhada de seis minutos ($p<0,001$, entre a admissão e término do estudo). Não houve diferença, estatisticamente significativa, ao final do estudo, entre os dois grupos quanto: aos achados radiológicos (índice cardiorádico e congestão pulmonar: $p=0,938$ e $p=0,498$, respectivamente); ao ecocardiograma (diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo e FE: $p=0,314$ e $p=0,566$, respectivamente). Quando comparados os dados da admissão e ao final do estudo, foi observada melhora da arritmia ventricular, medida pelo número total de extrassístoles ventriculares (ESV) ao Holter de 24h, nos dois subgrupos ($p=0,0038$ para Grupo I e $p=0,005$ para o Grupo II), sem diferença estatisticamente significativa, entre eles. Quanto à ocorrência de taquicardia ventricular sustentada (TVS), não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, ocorrendo dez casos no total: sete no Grupo I e três no Grupo II ($p=0,195$). Embora ocorresse maior número de internações hospitalares no Grupo I, concordante com o maior número de TVS nesse grupo, não houve diferença significativa quanto ao número de internações hospitalares entre os dois grupos ($2,7 \pm 1,9$ versus $2,7 \pm 1,6$). Ocorreram 27 óbitos (26,2% no subgrupo com amiodarona e 37,2% no subgrupo sem amiodarona), sem diferença significativa ($p=0,2198$) entre eles, também quanto ao mecanismo de morte: súbita, por piora da ICC ou por outra causa.

CONCLUSÕES: 1. A inclusão da amiodarona em pacientes sob tratamento clínico otimizado da ICC não influenciou a ocorrência de arritmia ventricular durante um acompanhamento médio de 20 meses; 2. Embora a amostra não tenha poder para responder a algumas questões, pode-se concluir, a partir dos dados, que a melhora observada da classe funcional, do desempenho físico são fatos atribuídos aos efeitos favoráveis do tratamento otimizado; não foi observada diferença, quanto aos parâmetros radiológicos e ecocardiográficos; não foi observada diferença significativa entre os dois grupos, nem estas interações mostraram relação com uma piora da arritmia ventricular; os óbitos ocorridos, em sua maioria, estiveram relacionados à piora da ICC e esta piora não esteve relacionada ao comportamento da arritmia ventricular.

SUMMARY

Good God, EM. *Influence of the use of amiodarone in the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure and optimized clinical treatment*[thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2005. 81p.

INTRODUCTION: Heart failure (HF) is a major health problem all over the world, with high morbidity and mortality. Mortality is estimated to be around 30 to 50% in five years. Ventricular arrhythmias are very prevalent in these patients. Thirty five to 50% of the patients with HF die suddenly and the cause of sudden death in these patients is ventricular arrhythmia. Although several drugs are known to suppress these arrhythmias, large randomized and controlled clinical trials have failed to demonstrate any additional benefit of suppression of arrhythmias in the quality of life or in decreasing mortality in patients with HF who are under optimized treatment. **OBJECTIVES:** To prospectively and comparatively evaluate the influence of the additional use of amiodarone in the occurrence of ventricular arrhythmias in consecutive, non-selected patients with the diagnosis of HF and optimized clinical treatment. **STUDY DESIGN:** Comparative and prospective cohort in 115 non-selected and consecutive patients, with the diagnosis of HF and optimized clinical treatment, who were allocated in a sequential manner to additionally receive amiodarone or not. **METHODS:** Between January 2002 and May 2004, 85 patients (43 males and 42 females) from an initial sample of 115 patients with HF, New York Heart Association (NYHA) Classes II to IV, ejection fraction (EF) $\leq 40\%$ after being under optimized treatment, were allocated sequentially into two groups: Group I (use of amiodarone) and Group II (without amiodarone). Patients were clinically evaluated and blood analysis performed at admission. A clinical follow-up was performed by the same investigator every two to three months at the same institution. An electrocardiogram (ECG), a chest X-ray, an echocardiogram, an ambulatorial Holter monitoring and a six-minute-walk test were performed at each visit and, at the end of the study, compared to those obtained at admission, in order to analyze the occurrence of ventricular arrhythmias between groups.

The primary end point was to analyse the response of ventricular arrhythmias in the two groups. Although our sample does not have enough statistical power to make this comparison, we analyzed the effects of the addition of amiodarone on mortality and on the number of admissions to the hospital, based on the occurrence of ventricular arrhythmias. RESULTS: On admission, clinical status, functional class, chest X-ray, echocardiogram, Holter and six-minute-walk test findings were not different between groups. Patients were followed for 20 ± 4.8 months (20.5 ± 5.0 in Group I and 19.5 ± 4.7 in Group II). During follow up, functional class improved among survivors from both groups ($p=0.001$ in patients on amiodarone and $p=0.042$ in those without amiodarone). Physical performance, as measured by the six-minute-walk test also improved ($p<0.001$). At the end of the study, there was no statistical difference between groups in X-ray findings, (cardiothoracic index and pulmonary congestion: $p=0.938$ and $p=0.498$, respectively), in echocardiographic parameters (left ventricular diastolic diameter and EF: $p=0.314$ and $p=0.566$, respectively). When data on admission were compared to data at the end of the study, an improvement in the occurrence of ventricular arrhythmias, measured by the total number of ventricular premature contractions (VPC) on Holter monitoring, was observed in both groups ($p=0.0038$ in Group I and $p=0.005$ in Group II). There was no statistical difference between groups. Sustained ventricular tachycardia (SVT) was equally frequent in both groups: seven patients in Group I and three patients in Group II ($p=0.195$). Although admissions to hospitals were more frequent in Group I, in agreement with a higher number of SVT in this group, there was no statistical difference between groups in the number of admissions (2.7 ± 1.9 versus 2.7 ± 1.6). Twenty seven patients died (26.2% in patients on amiodarone and 37.2% in patients without amiodarone, $p=0.2198$). The cause of death (sudden death, worsening of HF or other causes) did not significantly differ between groups either. CONCLUSIONS: 1. The inclusion of amiodarone in patients on optimized clinical treatment to HF did not affect the occurrence of ventricular arrhythmias during a mean follow up of 20 months; 2. Although our sample does not have enough power to answer some questions, we can conclude from our data: that the improvement on functional class and on physical performance at the six-minute-

walk test are related to favorable effects of optimized clinical treatment; radiographic or echocardiographic parameters obtained did not differ in each group, neither a difference was observed between groups; there was no statistical difference in number of admissions between groups, neither these admissions were related to more severe forms of arrhythmias; death was usually related to worsening of HF and worsening of HF was not related to ventricular arrhythmias.

1. Introdução

1. Introdução

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) representa um dos mais importantes problemas de saúde pública em todo o mundo e, a despeito de toda a pesquisa e dos recentes avanços no seu tratamento, continua tendo uma morbi-mortalidade elevada^{1,2}. Segundo dados do estudo Framingham³, a sua incidência tem aumentado, contrariamente ao que tem ocorrido com uma série de doenças cardiovasculares^{4, 5}. Isso se explica, em parte, pelo fato de que, sendo a ICC a via final comum da maioria das doenças cardiovasculares, e considerando a maior longevidade da população, aliada ao avanço no tratamento desses distúrbios, mais pacientes desenvolvem essa condição. Ademais, a ICC tem sido a maior causa de internação hospitalar, também no Brasil, segundo Albanesi² e Barretto⁴, gerando um custo muito elevado para a sociedade.

No Brasil, Lessa⁵, numa análise que envolveu o período 1982-1997, em uma publicação do Ministério da Saúde, verificou um aumento de 73% nas internações e um aumento de 30% na mortalidade por ICC. Estima-se que entre todos os pacientes com ICC, a mortalidade oscile em torno de 30 a 50% em 5 anos.

As arritmias cardíacas, principalmente as de origem ventricular, são muito prevalentes nos pacientes com ICC, a qual está presente em 50% a 75% dos pacientes com taquicardia ventricular sustentada^{6,7}.

O benefício do tratamento (farmacológico ou não) das arritmias supraventriculares na ICC é inequívoco, quaisquer que sejam os seus mecanismos desencadeantes. Entretanto, com relação às arritmias ventriculares, o assunto ainda é controverso. Segundo Kannel⁷ é reconhecido, que cerca de 35% a 50% dos pacientes com ICC morrem de maneira súbita, tendo como causa subjacente as arritmias ventriculares. A despeito de existirem fármacos antiarrítmicos com real poder de suprimir essas arritmias, os estudos não têm demonstrado que a sua utilização, mesmo quando eficazes para a supressão desses distúrbios do ritmo, tragam benefício adicional quanto à morbi-mortalidade⁸. Pelo contrário, até o momento, para a maioria dos antiarrítmicos utilizados em ICC, há um aumento da mortalidade, ou um efeito negativo, ou, ainda, um efeito benéfico apenas marginal.

Desde a publicação do *CAST*^{9,10}, o benefício da supressão das arritmias ventriculares pela utilização dos antiarrítmicos foi questionado, já que, neste estudo, a despeito da melhora da arritmia, a mortalidade foi maior no grupo que tomou antiarrítmico, quando comparado àquele com placebo. Esse efeito desfavorável foi atribuído ao fato de que foram utilizados os antiarrítmicos da Classe I de Vaughan Williams que, reconhecidamente, têm marcadas ações inotrópicas negativas e pró-arrítmicas. Entre os antiarrítmicos, apenas a amiodarona tem se mostrado de algum valor, por ser segura (tem ações betabloqueadoras, vasodilatadoras, antifibrilatória, anti-isquêmicas, baixo potencial pró-arrítmico e discreto efeito inotrópico negativo direto) e mais eficaz, como pode ser concluído a partir de estudos como o *Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators*¹¹. Dois estudos publicados em 1997, (*CAMIAT*¹² e *EMIAT*¹³), que utilizaram a amiodarona em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio (IAM), também não mostraram redução da mortalidade total pelo uso deste antiarrítmico, embora tenha havido melhora da arritmia.

Os dois únicos estudos que abordaram a arritmia ventricular no contexto da ICC mostraram resultados conflitantes. Enquanto o estudo argentino *GESICA*¹⁴, publicado em 1994, mostrou um benefício (diminuição da mortalidade), o estudo americano *CHF-STAT*¹⁵, publicado em 1995, mostrou resultado nulo e, mesmo no *GESICA*, o bom resultado não teve relação direta com a supressão da arritmia ventricular, e sim, provavelmente, com os outros efeitos benéficos da amiodarona. Ressalte-se que esses dois estudos têm diferenças importantes quanto às características da população estudada, o que em parte dificulta a comparação das suas conclusões, além de terem sido conduzidos numa época em que não era utilizado o tratamento otimizado da ICC, como ficou posteriormente estabelecido, mas têm o mérito de demonstrar que essa questão ainda está em aberto.

Tem sido observado que a mortalidade dos pacientes com ICC vem diminuindo no decorrer dos anos, fato que é atribuído às modificações introduzidas no tratamento medicamentoso. Essa diminuição da mortalidade, como demonstrada em estudos controlados, tem ocorrido pela utilização de vários fármacos, sem uma ação antiarrítmica primária. Diferentes betabloqueadores, como o metoprolol¹⁶, bisoprolol¹⁷ e, notadamente, o carvedilol^{18,19} – um betabloqueador com ação vasodilatadora adicional – , mostraram-se muito eficazes. De modo similar, estudos

com diferentes inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), como o enalapril^{20,21}, captopril²², ramipril²³ demonstraram os mesmos efeitos favoráveis quanto à morbi-mortalidade na ICC. Esses mesmos efeitos favoráveis foram comprovados com a espironolactona (antagonista da aldosterona)²⁴.

Então, o fato de que, por um lado, tem havido diminuição da mortalidade na ICC (tanto total, quanto súbita) pela utilização de fármacos sem uma ação antiarrítmica primária e, por outro, não ter sido observado um efeito favorável (ou até mesmo desfavorável) pela utilização de fármacos antiarrítmicos, faz-nos refletir sobre o significado da arritmia ventricular nesta condição e sobre o papel do seu tratamento (farmacológico ou não). As conclusões emanadas dos diferentes estudos confirmam que a arritmia ventricular é um marcador independente de risco, mas é muito dependente do grau de disfunção ventricular associada. O próprio significado das arritmias ventriculares na ICC é controverso, já que os estudos em que se utilizou a eletrocardiografia dinâmica ambulatorial não confirmaram que essas arritmias predizem, especificamente um risco aumentado de morte súbita²⁵.

Essas dúvidas sobre o papel da arritmia ventricular e do seu tratamento na ICC ainda existem, em parte, porque os diferentes estudos que incluíram fármacos antiarrítmicos compararam a sua eficácia em pacientes com diferentes classes de ICC e com diferentes formas de abordagem terapêutica e, principalmente, não envolveram grupos de pacientes sob tratamento otimizado^{25,26}.

A despeito da existência de diretrizes para o manejo terapêutico otimizado da ICC, em muitos ensaios clínicos, um grande percentual de pacientes não recebeu essa abordagem, o que dificulta a análise da influência do tratamento antiarrítmico, quando empregado. A análise dos estudos clínicos ainda é dificultada pelo fato de que, nesses estudos, não apenas o tratamento clínico não está otimizado, mas práticas consideradas de efeito desfavorável para os pacientes com disfunção ventricular, continuam sendo empregadas. Como exemplo, podemos citar o uso, ainda difundido de drogas antiarrítmicas da Classe I, como também de alguns dos bloqueadores de canais de cálcio em pacientes com ICC²⁷.

A série de estudos, já mencionada¹⁶⁻²⁴, têm sugerido que betabloqueadores, IECA e espironolactona reduzem a mortalidade, possivelmente, em virtude dos seus efeitos na chamada “remodelação reversa”, traduzida pela melhora da fração de

ejeção e redução da dilatação ventricular. Um outro aspecto importante e que deve ser ressaltado, é que, os betabloqueadores, não somente diminuem a mortalidade, por progressão da doença, mas também a morte súbita, o que demonstra que a modulação neuro-hormonal é bastante complexa (talvez mais importante que a própria remodelação ventricular)²⁸⁻³¹.

Um outro fato importante, que questiona o significado das arritmias ventriculares – e, conseqüentemente, o tratamento com drogas antiarrítmicas – foi a melhora da arritmia, observada após o uso da terapia de ressincronização cardíaca (ou marcapasso para ressincronização ventricular). Desde que essa forma de tratamento não-farmacológico foi proposta, no início da década de noventa, diversos estudos demonstraram efeitos benéficos com o uso do marcapasso biventricular, associado ou não ao emprego do cardio-desfibrilador implantável (CDI). Foi demonstrado que, com a utilização desse dispositivo, pacientes com ICC e distúrbios de condução, têm melhora da classe funcional, dos dados hemodinâmicos, da qualidade de vida e redução das arritmias ventriculares³²⁻³⁷.

O conjunto das informações disponíveis faz-nos levantar a hipótese de que a arritmia seja a expressão da disfunção ventricular, e esta uma vez tratada, aquela não influenciaria a evolução do paciente com ICC.

Essas constatações, tanto as originadas do tratamento farmacológico, como não-farmacológico, colocam o problema da utilização de fármacos antiarrítmicos na ICC – incluindo a amiodarona –, como um assunto de enorme controvérsia e que ainda necessita de muita investigação.

Existem, claramente, algumas questões, ainda sem resposta:

- 1) O tratamento otimizado da ICC será suficiente, *per si*, para diminuir a ocorrência de eventos arrítmicos ventriculares?
- 2) A supressão (ou não) das arritmias ventriculares pela utilização da amiodarona acrescentaria, realmente, algum efeito benéfico, além do tratamento otimizado da ICC?
- 3) Há dados confiáveis para considerar que a amiodarona deva sempre ser incluída para o tratamento das arritmias ventriculares nos pacientes com ICC?
- 4) As diretrizes que procuram nortear a atitude terapêutica medicamentosa na ICC³⁸⁻⁴⁰ e em arritmias cardíacas⁴¹ têm sido cuidadosas e somente

consideraram a utilização da amiodarona para arritmias ventriculares complexas e sintomáticas. Será isso verdade para toda forma de arritmia ventricular na ICC e em qualquer classe funcional ?

Essas questões, em aberto, foram os elementos que nos levaram a propor o presente estudo, já que a literatura nacional é escassa no assunto. A constatação de que a arritmia ventricular é, freqüentemente, o substrato para a morte súbita, tem levado o clínico, não apenas no Brasil, a prescrever regularmente a amiodarona como forma de prevenir a morte arritmica. Todavia, ao lado da sua eficácia antiarritmica e do seu perfil farmacológico favorável, a amiodarona é um fármaco de considerável toxicidade, notadamente no cenário da ICC, já que essa condição clínica altera o perfil farmacocinético e farmacodinâmico dos medicamentos utilizados no seu tratamento. Considerando que é elevado e crescente o custo do tratamento da ICC, temos ainda que levar em conta que o uso da amiodarona exige uma contínua supervisão clínica e laboratorial dos seus efeitos e para-efeitos e isso representa uma sobrecarga adicional para o sistema de custeio, notadamente para o sistema de saúde pública. Esta última consideração reforça a necessidade de se definir o papel da inclusão da amiodarona, além do tratamento otimizado da ICC.

O desenho do presente estudo procura abordar a questão do uso adicional da amiodarona, levando em consideração alguns aspectos que têm dificultado a análise do papel desse fármaco no contexto da ICC. Assim:

1. trata-se de um estudo prospectivo que incluirá pacientes consecutivos, não selecionados com diagnóstico de ICC, que receberão o tratamento otimizado, antes de serem alocados para a inclusão ou não da amiodarona, sendo excluídos aqueles indivíduos sob tratamento com fármacos com eventual ação desfavorável no curso da doença;
2. todos os pacientes serão acompanhados em um mesmo serviço, sob a supervisão do mesmo investigador, o que minimiza a possibilidade de violação do protocolo de tratamento, já que a gravidade da ICC e as freqüentes internações dos pacientes fazem com que a sua abordagem terapêutica seja alterada;

3. a dose utilizada da amiodarona é aquela que os ensaios clínicos têm demonstrado como a mais eficaz para uma melhor resposta antiarrítmica;
4. serão incluídos números similares de pacientes com as diferentes formas de cardiomiopatia para evitar vieses de seleção.

2. Objetivos

2 Objetivos

Objetivo primário:

Avaliar, prospectivamente, e de maneira comparativa, em pacientes consecutivos e não-selecionados com o diagnóstico de ICC, classes funcionais II a IV da *New York Heart Association (NYHA)*, com $FE \leq 0,40$, sob tratamento otimizado, se a inclusão da amiodarona influencia a ocorrência de eventos arrítmicos ventriculares.

Objetivos secundários:

Avaliar a influência da inclusão da amiodarona, por meio da sua ação sobre o comportamento da arritmia ventricular:

- sobre a evolução clínica: classe funcional (*NYHA*), capacidade de realizar exercícios, função ventricular (análise ao ecocardiograma);
- sobre o número de internações hospitalares e
- sobre a mortalidade total e súbita.

3. Casuística e Métodos

3 Casuística e Métodos

3.1 Delineamento do estudo

Este protocolo de estudo, bem como o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi previamente aprovado pela comissão de ética em pesquisa da instituição. Todos os pacientes foram informados da pesquisa e assinaram o TCLE antes de sua inclusão no estudo.

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, comparativo, envolvendo 115 pacientes consecutivos e não selecionados com diagnóstico de ICC, classes funcionais (CF) II a IV (NYHA), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) \leq 0,40 que, após serem submetidos a tratamento otimizado, foram alocados, seqüencialmente, para o uso ou não da amiodarona. Todos os pacientes são procedentes do ambulatório do Hospital Vera Cruz em Belo Horizonte ou da clínica privada do investigador, que os acompanhou por um período médio de 20 meses.

A data de início do estudo foi aquela em que o paciente – que preenchia os critérios de inclusão –, assinou o TCLE e quando foi iniciada a fase de otimização do tratamento da ICC

3.2. Critérios de elegibilidade, acompanhamento e descrição do tratamento otimizado da ICC.

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes que preenchiam os seguintes critérios:

1. maiores de 18 anos, sem limite superior de idade, de qualquer raça e gênero;
2. ICC de qualquer etiologia, CF II a IV da NYHA, com FE \leq 40% avaliada pela ecocardiografia transtorácica (modo M, método de Teicholz);

3. assinatura do TCLE.

3.2.2 – Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes:

- que não consentiram com o estudo em qualquer fase do acompanhamento;
- passíveis de correção cirúrgica (cirurgia de revascularização miocárdica, troca valvar, em fila de transplante cardíaco, candidatos definidos ao CDI);
- IAM ou angina com menos de 30 dias de evolução;
- doença concomitante que comprometia o prognóstico;
- insuficiência renal e creatinina igual ou maior que 3,0 mg/dl, potássio sérico maior que 5,5 mEq/l;
- insuficiência hepática, caracterizada por enzimas em valores superiores a três vezes o valor de referência;
- impossibilidade de acompanhamento regular;
- contra-indicação ou intolerância aos IECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), carvedilol, amiodarona, espironolactona;
- arritmia ventricular que justificasse a utilização de tratamento – farmacológico ou não – a critério do investigador ou que já o houvesse recebido em visita ao setor de emergência;
- uso de fármacos antiarrítmicos, cuja suspensão não podia ser assumida pelo investigador ou não admitida pelo paciente (baseada em uma orientação prévia aceita por ele ou responsável);
- uso atual ou nos últimos seis meses de amiodarona.

3.2.3 – Pacientes elegíveis

Foram alocados para o estudo 115 pacientes adultos, de qualquer raça e gênero, com o diagnóstico de ICC, devida a disfunção sistólica, em CF II a IV da NYHA, com FE igual ou menor que 40% (Figura 1 – Perfil do estudo).

Desses, 12 pacientes não entraram no estudo: quatro, por não concordarem em limitar o seu acompanhamento ao serviço, mesmo após a assinatura do termo de consentimento; três, por anteciparmos dificuldades no acompanhamento (logo após as primeiras visitas); três, por falta de adesão às orientações já na fase de seleção; dois, por mudança de domicílio para fora de Belo Horizonte e do Estado de Minas Gerais.

De janeiro de 2002 a maio de 2004, após a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, 103 (cento e três) pacientes que preenchiam os critérios de elegibilidade, iniciaram a fase de otimização do tratamento da ICC. Desses, nove foram excluídos nessa fase: quatro, por intolerância ao betabloqueador; dois, por desenvolverem arritmia ventricular e aos quais foi prescrito fármaco antiarrítmico; três, em que se decidiu pelo implante de CDI e/ou terapia de ressincronização cardíaca, antes da próxima fase do estudo, já que esses pacientes preenchiam os critérios de indicação para estes dispositivos, como estabelecido em diretrizes⁴¹. Noventa e quatro pacientes completaram a fase de otimização e foram alocados, sequencialmente, constituindo-se dois grupos: Grupo I, para o uso da amiodarona e Grupo II, sem amiodarona. No seguimento dos pacientes, nove deles foram retirados da análise comparativa (cinco pacientes no grupo com amiodarona e quatro do grupo sem amiodarona), porque não toleraram as doses preconizadas de algum dos medicamentos, mesmo após a tentativa de utilização de doses menores dos fármacos. Esses pacientes foram acompanhados até o fim do estudo e os seus desfechos clínicos registrados.

As causas principais para a retirada do paciente do protocolo do estudo foram, principalmente: hipotensão arterial persistente, sintomática, intolerância gastro-intestinal, tosse, desde que esses efeitos colaterais não puderam ser controlados com tratamento sintomático ou com a diminuição das doses dos medicamentos.

As características demográficas e clínicas, à admissão, dos 94 pacientes incluídos no estudo foram registradas e as alterações nos exames complementares organizadas de maneira sistematizada para a posterior correlação com os desfechos clínicos relevantes.

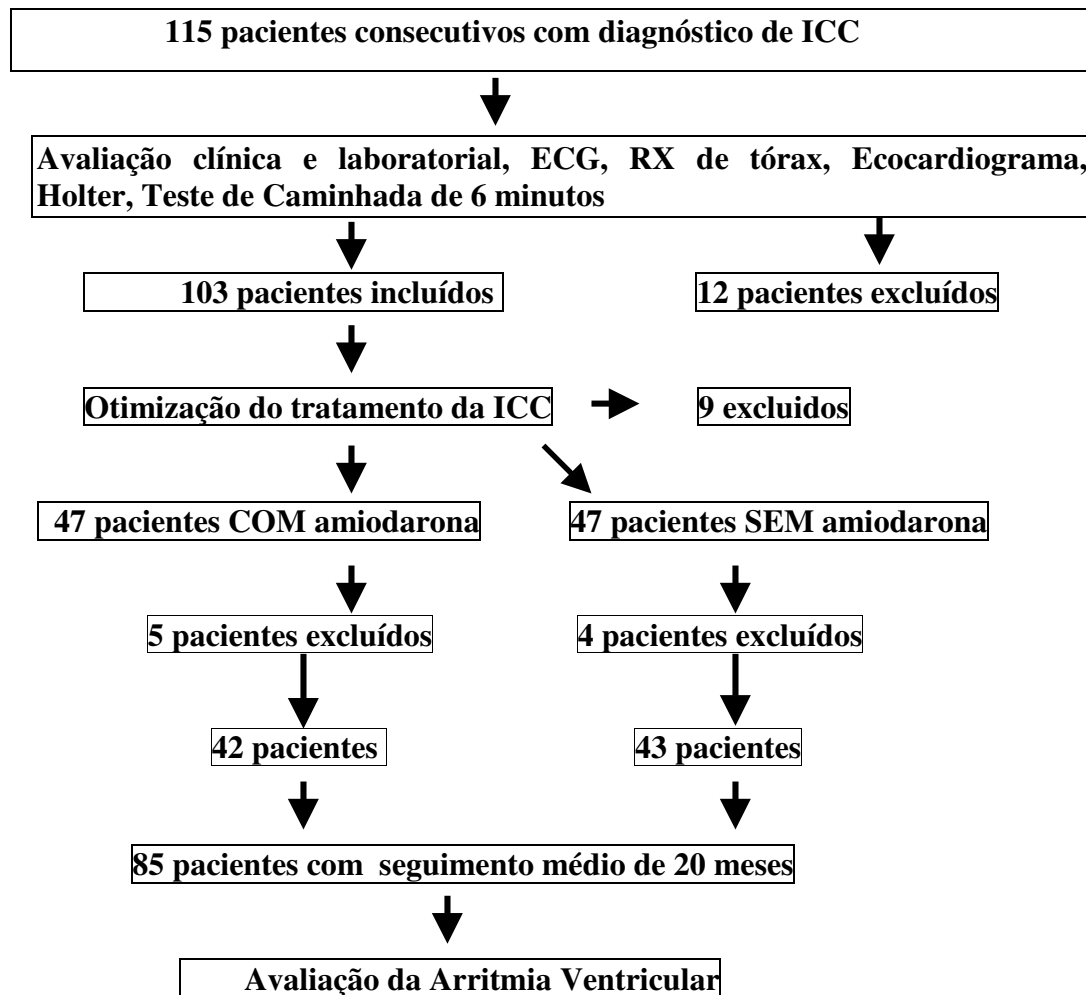


Figura 1 - Perfil do Estudo

3.2.4 – Descrição do tratamento otimizado da ICC

O tratamento otimizado da ICC foi aquele definido segundo as recomendações da ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*), da *European Society of Cardiology* e II Diretrizes (Revisão) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)³⁸⁻⁴⁰.

A terapêutica otimizada da ICC incluiu como terapia padrão: diuréticos, IECA, espironolactona e betabloqueadores.

Quando justificado, o digital foi utilizado na dose de 0,125 a 0,25 mg/dia.

Dentre os diuréticos, foi utilizada a furosemida, na dose necessária para se conseguir a melhora sintomática, ou seja, o efeito anticongestivo. A dose inicial foi 40mg/dia, sendo utilizada a via venosa, quando do atendimento na sala de emergência ou durante internação hospitalar. Ocasionalmente, utilizamos a hidroclorotiazida (nos casos de retenção hídrica leve) ou mesmo a associação dos dois diuréticos, sempre que o quadro clínico justificou.

Os IECA foram prescritos para todos os pacientes do estudo. Utilizamos o enalapril, na dose inicial de 5 mg, duas vezes ao dia e foi aumentada, em intervalos semanais, procurando-se alcançar 20-40 mg/dia. Foram monitorados os efeitos colaterais do IECA, em especial, a hipotensão arterial, a tosse e o angioedema.

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) foram utilizados quando os pacientes em uso de IECA desenvolveram efeitos colaterais. Utilizamos, entre os BRA, o losartan, na dose máxima tolerada, procurando-se atingir a dose-alvo de 100 mg/dia.

Dentre os betabloqueadores, utilizamos o carvedilol para todos os pacientes, após a compensação da ICC. A dose inicial foi de 3,125 mg duas vezes ao dia, aumentada a intervalos quinzenais, procurando-se alcançar a dose alvo de 25 mg, duas vezes ao dia. A frequência cardíaca, a resposta da pressão arterial e a tolerância foram os parâmetros para se avaliar a resposta a essa droga. Para os 22 pacientes que entraram no estudo em uso de outro betabloqueador (10 pacientes no grupo com amiodarona e 12 pacientes no grupo sem amiodarona), procedemos à sua substituição pelo carvedilol, com o propósito de manter um mesmo protocolo de tratamento.

A espironolactona foi prescrita para todos os pacientes, na dose de 25 mg/dia e esse fármaco seria suspenso se o potássio sérico se elevasse além de 5,5 mEq/l e/ou se a creatinina alcançasse 2,5 mg/dl.

Durante o estudo, foi monitorada a utilização de qualquer outra medicação que pudesse influenciar o curso da ICC. A utilização de outras drogas, entre as quais os anticoagulantes, obedeceu aos critérios definidos na literatura pertinente. Foram anticoagulados cronicamente os pacientes com fibrilação atrial,

aqueles com história de acidente tromboembólico, com aneurisma ventricular e trombo intracavitário demonstrados ao ecocardiograma.

3.2.5 Descrição (dinâmica) do acompanhamento: metodologia da avaliação clínica e exames complementares, à admissão no estudo.

Conforme o fluxograma da Figura 2, os pacientes eram elegíveis para a inclusão no estudo, desde que preenchessem os critérios de inclusão/exclusão.

Pacientes portadores de marcapasso cardíaco definitivo, desde que preenchessem os critérios de elegibilidade foram admitidos no estudo.

Os pacientes eram agendados, desde a primeira visita, para serem vistos pelo investigador, e na maioria das vezes, a consulta foi acompanhada pelos médicos residentes do serviço de cardiologia. Os pacientes foram orientados, em caso de piora clínica, para procurarem o serviço de emergência do hospital-base do estudo, onde também eram internados, sempre que necessário.

Na primeira visita à admissão no estudo (visita 1), os pacientes receberam todos os esclarecimentos pertinentes à sua participação na pesquisa. Foram instruídos – por meio de uma explicação detalhada dos objetivos – do benefício comprovado da abordagem terapêutica a que se submeteriam, apoiada no conhecimento médico acumulado sobre a ICC. Em especial, quanto ao uso ou não da amiodarona, como parte do tratamento, os pacientes foram orientados no sentido de que a utilização deste fármaco para o manejo de eventuais arritmias ventriculares na ICC é motivo de controvérsia na comunidade científica, tanto quanto à sua eficácia/ineficácia, como quanto aos possíveis malefícios decorrentes dos seus efeitos colaterais. Após essas explicações ao paciente e/ou familiares, solicitava-se a sua participação no estudo e era encaminhada a assinatura do TCLE.

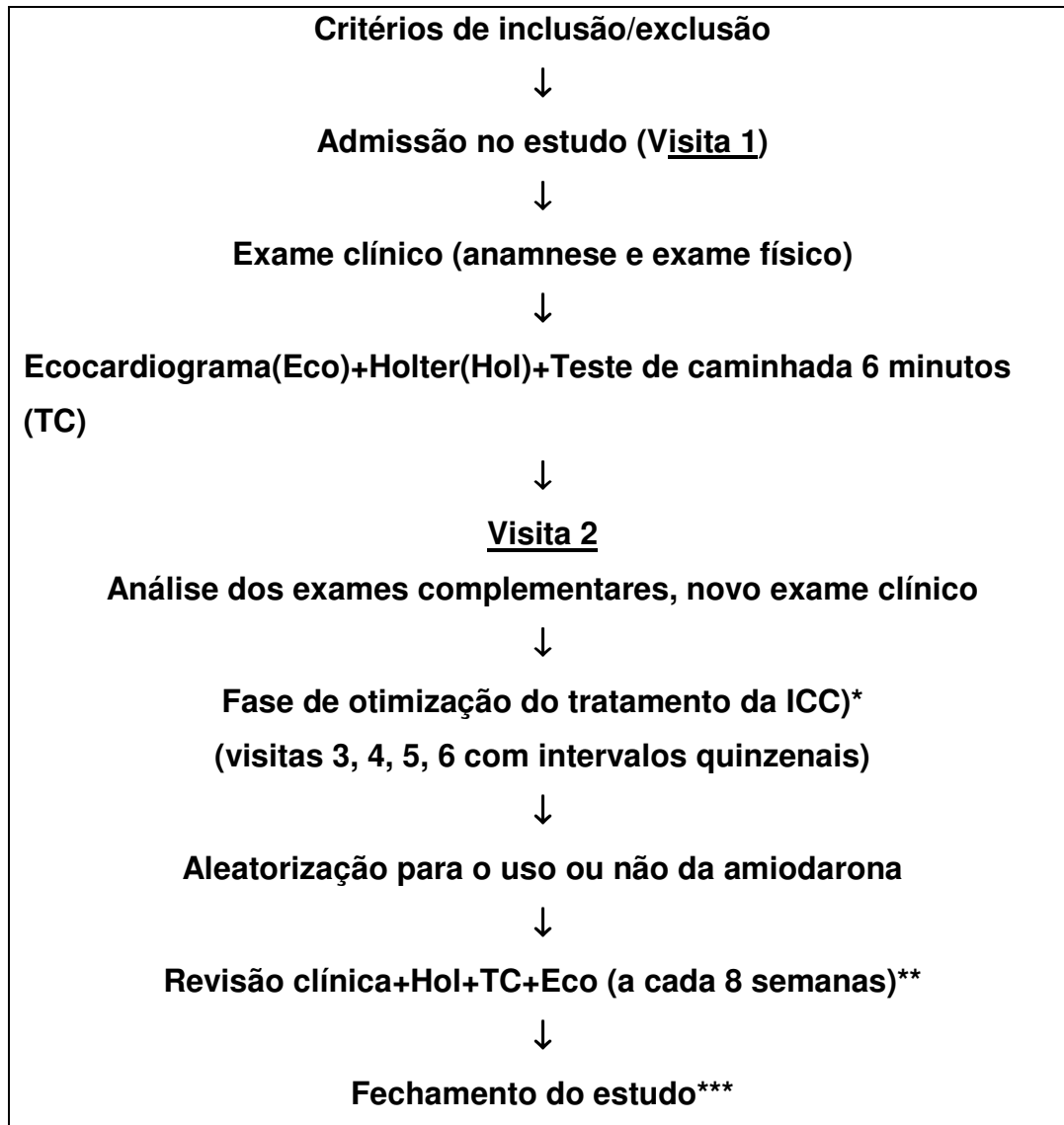


Figura 2 – Fluxograma do acompanhamento dos pacientes no estudo

*A fase de otimização foi aquela em que se procurou atingir a posologia recomendável para as drogas empregadas no tratamento otimizado da ICC, e incluiu 8 semanas, tomando como base a titulação do Carvedilol (progressão quinzenal, desde 3,125 mg em duas tomadas até a dose alvo de 50 mg/dia).

** Na fase de manutenção foi feita a reavaliação clínica e dos exames complementares a cada 8 (oito) a 12 (doze) semanas.

*** Fechamento do estudo: última visita ou óbito.

Por meio da anamnese (visita 1) identificamos os sintomas e sinais mais prevalentes à admissão. Os medicamentos que o paciente fazia uso à época da admissão no estudo foram registrados.

O exame físico à admissão, como em todas as visitas, constou de inspeção geral, tomada do pulso, PA, frequência cardíaca e respiratória, ausculta cardíaca e pulmonar.

Todos os pacientes fizeram uma rotina laboratorial, à admissão, que incluiu:

- sangue: hemograma, plaquetas, íons, uréia, creatinina, glicemia, TGO, TGP, sorologia para doença de Chagas, provas de função tireoideana.

Foram solicitados, à admissão, os seguintes exames complementares:

- ECG de 12 derivações;
- RX de tórax;
- Ecocardiograma transtorácico;
- Holter de 24 horas;
- Teste de Caminhada de seis minutos;

Um novo exame clínico e avaliação dos exames laboratoriais solicitados e demais exames complementares eram analisados na visita 2.

A fase de otimização do tratamento da ICC envolveu os primeiros dois meses (ou oito semanas) e, nesse período, os pacientes foram vistos quinzenalmente, utilizando-se, como base para esses intervalos, a titulação do carvedilol.

Terminada a fase de otimização, cada paciente era incluído, de forma seqüencial, para o uso (Grupo I) ou não da amiodarona (Grupo II). A amiodarona foi utilizada por via oral na dose de 800 mg/dia na primeira semana, 600 mg/dia na segunda semana e mantida na dose de 400 mg/dia até o fim da observação.

A partir da otimização, os intervalos das visitas variaram de 2 a 3 meses, podendo este intervalo ser menor se o paciente viesse a deteriorar a sua condição clínica.

Além dos fármacos do tratamento otimizado da ICC, outros medicamentos foram utilizados de acordo com suas indicações clínicas específicas. Assim, procedeu-se para os antiagregantes plaquetários, anticoagulante oral (warfarina), drogas hipolipemiantes, antidepressivos do grupo dos inibidores da recaptação da serotonina, ansiolíticos, bem como medicamentos de uso sintomático.

Em cada visita, eram repetidos os exames complementares: ecocardiograma doppler, a gravação pelo Holter, o teste de caminhada de seis minutos, além da monitoração laboratorial da função tireoideana.

Quando, ao longo do acompanhamento, o paciente foi internado e, eventualmente, a dose dos medicamentos foi alterada, procurou-se identificar o motivo da alteração do protocolo de tratamento e, tão logo possível, providenciou-se o seu retorno à condição de tratamento otimizado.

Os efeitos colaterais dos medicamentos foram procurados e analisados em cada visita, levando-se em conta que a farmacodinâmica e a farmacocinética das substâncias sofrem alterações pela própria condição de ICC, como também pela ação e interação de várias delas. Os medicamentos foram suspensos (como aconteceu com nove pacientes do estudo) ou tiveram suas posologias diminuídas se ocorressem fenômenos como hipotensão arterial, bradiarritmias, disfunção tireoideana, reações de hipersensibilidade.

Os nove pacientes – de um total de 94 - já incluídos no estudo, cujos medicamentos foram suspensos por efeitos colaterais não contornados, continuaram sendo acompanhados até a conclusão da investigação, mas não fizeram parte da análise estatística comparativa e foram objetos de análise à parte.

Os métodos complementares abaixo relacionados foram utilizados conforme critérios de realização definidos na literatura pertinente.

ECG de 12 derivações – Foi realizado ao início do estudo e a cada controle e interpretado pelo investigador. Cada ECG era entregue, a pelo menos, um segundo membro do serviço de cardiologia e se houvesse discordância quanto aos achados, era solicitada a opinião de um terceiro membro do serviço.

Radiografia de tórax – Foi realizada em todos os pacientes, à admissão e ao término do estudo (ou próximo dele), com o propósito de avaliar o tamanho da

área cardíaca e da condição da circulação pulmonar. Todas as radiografias eram avaliadas pelo investigador e a caracterização dos achados era compartilhada com o médico radiologista. Classificamos a área cardíaca, por meio do índice cardiotorácico, como variando de 0,55 (pequeno aumento), até maior que 0,65 (grande aumento) e, quando havia sinais de congestão pulmonar, esse dado foi registrado.

Eletrocardiografia dinâmica ambulatorial (Holter) de 24

horas - Realizada em todos os pacientes à admissão e repetido, na sua maioria, a cada visita-controle, considerando-se como o último exame, para fins de análise, aquele mais próximo da última visita ou óbito. Todos os exames foram analisados pelo mesmo profissional em um sistema que utiliza dois canais e fitas cassete (Sistema *Rozzin V. 2.0*) e revistos por um segundo membro do serviço. Foram consideradas para análise, as frequências cardíacas média, mínima e máxima, o número total das extrassístoles ventriculares/24h, agrupadas em intervalos de frequência/h, a existência de episódios de bi e trigeminismo, a frequência dos pares e dos episódios de taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS). Estes últimos foram analisados quanto à sua ocorrência por período de 24h, também em intervalos. Conforme definido na literatura, considera-se como TVNS, a ocorrência de três ou mais batimentos ectópicos sucessivos com frequência maior que 100 bpm, com duração menor que 30 segundos e sem repercussão clínica.

Ecodopplercardiograma – Esse exame foi realizado em todos os pacientes no serviço de ecocardiografia do mesmo hospital, no modo M, bidimensional e Doppler, e considerou-se para análise comparativa, aquele da admissão no estudo e o último exame feito quando da última visita, ao término da observação, ou aquele feito antes do óbito. Foram analisadas a dimensão das câmaras cardíacas, a configuração geométrica, a espessura das paredes, a massa miocárdica, as funções sistólica, diastólica e global e a presença de trombos. A FE, juntamente com o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE), considerados em intervalos de valores, foram os parâmetros analisados e, comparados, quanto aos dados à admissão e ao final do período de observação.

Para a FE os intervalos de valores variaram de 0,40 (\leq) até $< 0,20$, enquanto os intervalos de valores do diâmetro diastólico variaram de 50 mm até >70 mm.

Teste de caminhada de 6 minutos – Foi solicitado a cada paciente realizar a caminhada, sempre no mesmo local, próximo à clínica, com um percurso, no plano, em um espaço físico de dimensão previamente definida, à mesma hora do dia, em dois dias consecutivos, cronometrado pelo médico ou fisioterapeuta do serviço, tendo sido considerada para análise, a média dos dois valores. Analisaram-se, para fins de comparação, os exames feitos à admissão e o último exame feito na derradeira visita ou aquele feito antes do óbito.

3.3 Caracterização dos desfechos clínicos

Conforme definido na literatura, considera-se como taquicardia ventricular sustentada (TVS) a ocorrência de três ou mais batimentos ectópicos ventriculares sucessivos com frequência maior que 100 bpm, com duração maior que 30 (trinta) segundos ou aquele com repercussão clínica.

Os dados relativos à ocorrência de TVS, sintomática ou que demandasse intervenção terapêutica, foram registrados e correlacionados com o uso ou não da amiodarona.

Dados relativos às internações hospitalares foram anotados, quanto à frequência e quanto à causa, sendo nesta última, classificadas como motivadas por piora da ICC, por arritmia cardíaca ou outra causa.

Os óbitos foram classificados como sendo súbitos, dentro ou fora do hospital, por piora da ICC ou por outra causa (cardiovascular ou não). Foram classificados como súbitos, os óbitos inesperados que ocorreram até uma hora do início dos sintomas, ou morte não testemunhada até 24 horas antes do óbito. Foram computados como óbitos por piora da ICC aqueles em que o evento foi precedido por sinais e/ou sintomas de descompensação cardíaca. Todos os óbitos ocorridos fora do hospital foram presenciados ou relatados por familiares ou responsáveis pelos pacientes.

Tanto as internações hospitalares como os óbitos foram analisados comparativamente e correlacionados com o grupo ao qual o paciente pertencia (Grupo I, uso da amiodarona ou Grupo II, sem uso da amiodarona).

A análise estatística comparativa dos exames complementares levou em conta o primeiro de cada exame à admissão no estudo e, o último, ao final do estudo (considerado aquele feito quando da última visita ou antes do óbito).

A data de término da observação para cada paciente correspondeu àquela da última visita do paciente ou do seu óbito.

3.4 Análise estatística

O comportamento da arritmia ventricular foi analisado, procurando verificar se havia melhora ou piora da arritmia dentro de cada subgrupo e entre os dois subgrupos. O número médio de internações hospitalares foi analisado pela comparação das médias dos dois grupos. A análise da influência de eventos arrítmicos como causa das internações hospitalares foi analisada pelo teste de proporções. Essa mesma análise foi utilizada para verificar a influência do comportamento da arritmia ventricular sobre a mortalidade. A análise da mortalidade foi feita por meio da curva de sobrevivência, utilizando-se o método de Kaplan-Meier. Como os pacientes foram seguidos por períodos de tempo diferentes, e muitos não apresentaram os desfechos arrítmicos, os métodos de análise de sobrevivência foram baseados em curvas atuariais.

A análise estatística foi feita por meio de estatística descritiva com o resumo das informações obtidas. As variáveis categóricas foram expressas sob forma dicotômica (presente ou ausente) e as variáveis contínuas são analisadas por meio da análise de variância e teste *t de student*. Testes paramétricos foram utilizados, quando aplicados.

As comparações entre os 2 grupos de pacientes, em relação às variáveis de interesse, com respostas do tipo Sim ou Não e Presente ou Ausente, foram realizadas utilizando-se o teste do *Qui-quadrado* ou o teste *Exato de Fisher*. Assim procedemos para avaliar se a proporção de óbitos ocorridos no grupo de

pacientes que usaram amiodarona diferia, significativamente ou não, do grupo de pacientes que não usaram amiodarona.

As comparações entre os 2 grupos de pacientes quanto às variáveis: Classe Funcional (CF) da ICC (classificação de I a IV), tamanho da área cardíaca na radiografia de tórax (medido pelo ICT, com escala de valores de 1 a 4), achados ecocardiográficos com medidas do diâmetro diastólico final do VE (valores de 1 a 5), FE (valores de 1 a 3), achados ao Holter com medida do número deESV/24h (valores de 1 a 6), TVNS (valores de 1 a 4) e teste de caminhada de 6' (valores de 1 a 6) foram realizadas utilizando-se o teste de *Kruskal-Wallis*. Esse teste procurou avaliar se existe ou não diferença na distribuição das medidas da variável de interesse entre os 2 grupos de pacientes estudados.

Para comparar a 1ª (admissão) e 2ª medidas (fim do estudo) em cada grupo pesquisado, em relação às variáveis que foram avaliadas por escores, foi utilizado o teste não-paramétrico de *Wilcoxon*.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos (intervalo de confiança de 95%).

4. Resultados

4 Resultados

4.1 Caracterização da amostra

A Tabela 1 sumariza as características gerais e os dados clínicos da população estudada. Cerca de 50% dos pacientes pertenciam ao gênero masculino. A média de idade foi $63,4 \pm 12,2$ anos. Os sintomas e sinais mais frequentes à admissão no estudo foram: dispnéia, presente em 100% dos pacientes; palpitações, presentes em 78,8%; e 77,6% tinham edema de membros inferiores (mm.ii.). Cerca de 90% dos pacientes estavam em CF III e IV e 87% dos pacientes conseguiam andar menos de 300 metros ao teste de caminhada de seis minutos.

A Tabela 2 sumariza os achados dos exames complementares, à admissão. Quanto ao ECG, 9,4% dos pacientes tinham um distúrbio de condução atrioventricular; 44,7% tinham um distúrbio de condução intraventricular; 96,6% tinham alterações da repolarização ventricular; 15,3% tinham achados compatíveis com infarto do miocárdio prévio; 72,9% tinham algum tipo de arritmia ventricular; 21,2% tinham FA/flutter atrial; e 30,6% eram portadores de marcapasso. Quanto ao RX de tórax, 100% dos pacientes tinham área cardíaca aumentada e 91,8% tinham sinais radiológicos compatíveis com congestão pulmonar. Quanto ao ecocardiograma transtorácico, 32,9% tinham FE < 0,20; 67,1% tinham FE < 0,40 e o diâmetro diastólico final do VE era superior a 66 mm em 80% dos pacientes.

A Tabela 3 sumariza os achados relacionados com as arritmias ventriculares, ao Holter de 24h: 100% dos pacientes tinham ESV, sendo que cerca de 70% deles tinham mais que 50 ESV/h; 87,1% apresentavam bigeminismo ventricular; 95,3% trigeminismo ventricular; 85,9% ESV pareadas e 100% tinham episódios de TVNS.

Tabela 1 – Características gerais e dados clínicos da população, à admissão

Variáveis	Frequência	
	n	%
Gênero		
Masculino	42	49,4
Feminino	43	50,6
Idade (média ,desvio padrão)	63,4 (12,2)	
Sintomas à admissão		
Dispnéia	85	100,0
Palpitações		
Presente	67	78,8
Ausente	18	21,2
Dor precordial		
Presente	15	7,7
Ausente	70	82,3
Edema de membros inferiores		
Presente	66	77,6
Ausente	19	22,4
Pré-síncope		
Presente	7	8,2
Ausente	78	91,8
Síncope		
Presente	1	1,2
Ausente	84	98,8
Classe funcional (NYHA)		
CF II	8	9,4
CF III	53	62,4
CF IV	24	28,2
Teste de Caminhada de 6 minutos		
< 250 m	43	50,6
De 251 a 300 m	31	36,4
De 301 a 350 m	8	9,4
De 351 a 450 m	2	2,4
De 451 a 600 m	1	1,2
> 600 m	0	0,0
TOTAL (de cada variável)	85	100,0

NYHA=New York Heart association; CF=classe funcional

Tabela 2 – Achados eletrocardiográficos, radiológicos e ecocardiográficos dos pacientes à admissão

Variáveis	Frequência	
	n	%
Achados ao ECG de 12 derivações:		
DCAV		
Presente	8	9,4
Ausente	77	90,6
DCIV		
Presente	38	44,7
Ausente	47	55,3
Alterações da repolarização ventricular		
Presente	82	96,5
Ausente	3	3,5
IAM prévio		
Presente	13	15,3
Ausente	72	84,7
Arritmia ventricular		
Presente	62	72,9
Ausente	23	27,1
FA/Flutter atrial		
Presente	18	21,2
Ausente	67	78,8
Marcapasso		
Presente	26	30,6
Ausente	59	69,4
RX de tórax		
Índice cardio-torácico		
(0,50 – 0,55)	5	5,9
(0,55 – 0,65)	44	51,8
(> 0,65)	36	42,3
Congestão pulmonar		
Presente	78	91,8
Ausente	7	8,2
Ecocardiograma transtorácico		
Fração de ejeção		
0,40 - 0,30	1	1,2
0,29 - 0,20	56	65,9
< 0,20	28	32,9
Diâmetro diastólico final do VE (mm)		
50 a 55	1	1,2
56 a 60	2	2,3
61 a 65	14	16,5
66 a 70	38	44,7
> 70	30	35,3

DCAV=distúrbio de condução átrio-ventricular; DCIV=distúrbio de condução intraventricular; IAM=infarto agudo do miocárdio; FA=fibrilação atrial; VE=ventrículo esquerdo.

Tabela 3 – Achados, à admissão, à eletrocardiografia dinâmica de 24 horas

Variáveis	Frequência	
	n	%
Número total de ESV/h nas 24 h		
0 - 10 ESV/h	3	3,5
11 - 50	24	28,2
51 - 100	21	24,7
101 - 500	18	21,2
501 - 1000	9	10,6
> 1000	10	11,8
Bigeminismo ventricular		
Presente	74	87,1
Ausente	11	12,9
Trigeminismo ventricular		
Presente	81	95,3
Ausente	4	4,7
Pares de ESV		
Presente	73	85,9
Ausente	12	14,1
TVNS (número de eventos/24 h)		
Até 3	29	34,1
De 4 a 10	34	40,0
De 11 a 50	16	18,8
> 50	6	7,1

ESV=extrassístole ventricular; TVNS=taquicardia ventricular não sustentada.

Completaram todo o período de acompanhamento, 85 pacientes. Uma vez completada a fase de otimização do tratamento, constituíram-se dois grupos: 42 (quarenta e dois) pacientes foram aleatoriamente alocados para receberem amiodarona e 43 (quarenta e três) outros não a receberam.

Quanto ao gênero, tivemos um número similar de homens (42 pacientes ou 49,4%) e de mulheres (43 pacientes ou 50,6%) nos dois grupos (Figuras 3 e 4) com um $p=0,328$. A imensa maioria (83 pacientes) era branca e 2 pacientes de cor negra, sem diferença, portanto, nos dois braços do estudo (Figura 5).

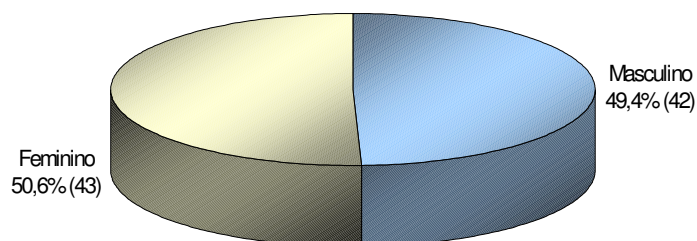


Figura 3 - Caracterização dos pacientes quanto ao gênero

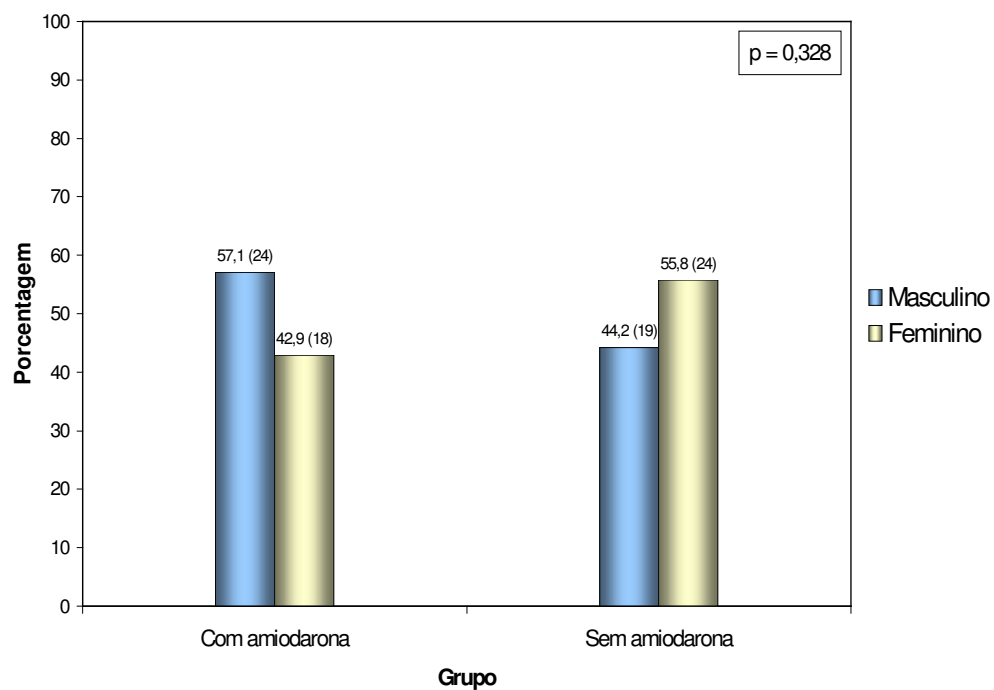


Figura 4 - Comparação entre os subgrupos de pacientes quanto ao gênero

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *qui-quadrado*

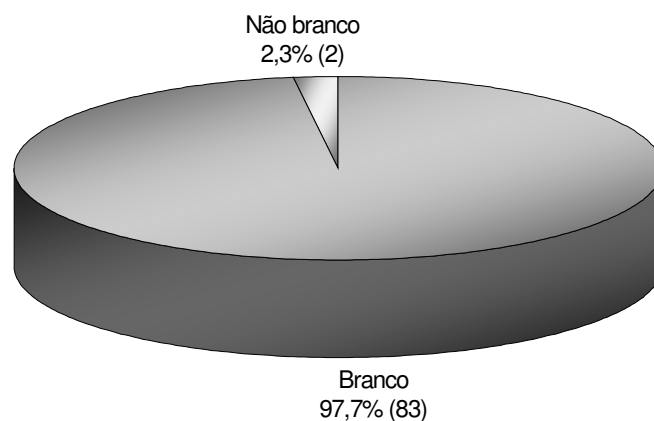


Figura 5 - Caracterização dos pacientes quanto à raça

NOTA: 1 caso de “não-branco” em cada grupo

A idade média dos pacientes, à admissão no estudo, foi $63,4 \pm 12,2$ anos ($62,4 \pm 10,7$ anos para o grupo com amiodarona e $65,1 \pm 13,5$ anos para o grupo sem amiodarona), com idade mínima 21 anos, máxima 85 anos e também sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,3069$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise descritiva e comparativa entre os grupos com e sem amiodarona quanto à idade dos pacientes

Grupo	n	Medidas descritivas (anos)				p
		Mínimo	Máximo	Média	d.p.	
Com Amiodarona	42	36,0	82,0	62,4	10,7	0,3069
Sem Amiodarona	43	21,0	85,0	65,1	13,5	
GERAL	85	21,0	85,0	63,4	12,2	

NOTA: O valor de **p** no gráfico refere-se ao teste *t de student* para amostras independentes

Quanto à etiologia da ICC: 33 pacientes (38,8%) tinham o diagnóstico de cardiomiopatia dilatada, 27 (31,8%) tinham cardiomiopatia isquêmica, 23

(27,1%) eram chagásicos e 2 (2,3%) eram reumáticos; não houve prevalência maior de nenhuma dessas etiologias entre os dois grupos (Figuras 6 e 7).

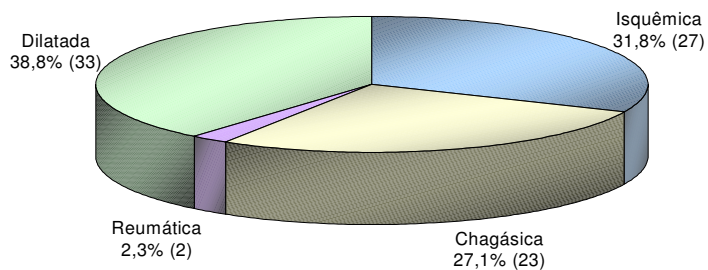


Figura 6 - Caracterização dos pacientes quanto à cardiopatia

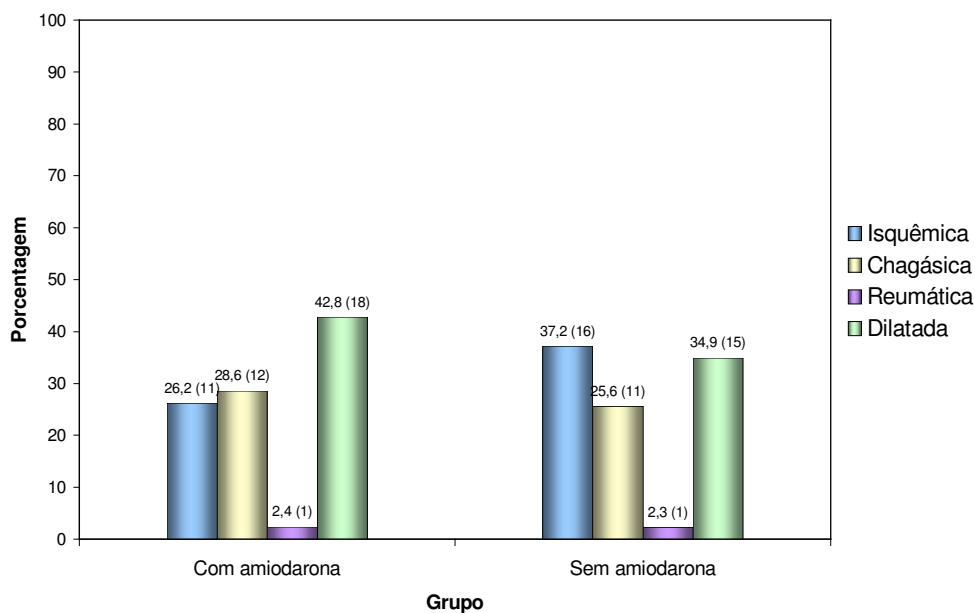


Figura 7 - Caracterização dos pacientes quanto à cardiopatia, por grupo

Não houve diferença significativa entre os grupos na prevalência de quaisquer das manifestações clínicas da ICC, à admissão no estudo. Deve-se ressaltar que mais de um dos sintomas estava presente em um mesmo paciente.

Observe-se (Tabela 1) que sete pacientes (8,2%) relataram, pelo menos, um episódio compatível com pré-síncope e um paciente teve síncope, mas em nenhum desses casos foi documentada uma arritmia responsável pelos eventos, embora todos referissem palpitações, independente desses sintomas.

Quanto à CF, segundo a *NYHA* (Figura 8), à admissão, 24 pacientes, (28,6 e 29,7% em cada grupo) estavam em CF IV, 53 pacientes (64,3% no grupo amiodarona e 60,5% no grupo sem amiodarona) estavam em CF III, 8 pacientes (7,1 e 9,3%, respectivamente) em CF II, também sem diferença estatística, nos dois grupos ($p=0,712$).

Quanto ao desempenho no teste de caminhada de seis minutos observamos que não houve diferença de comportamento entre os pacientes nos dois grupos (Figura 9), à admissão ($p=0,981$).

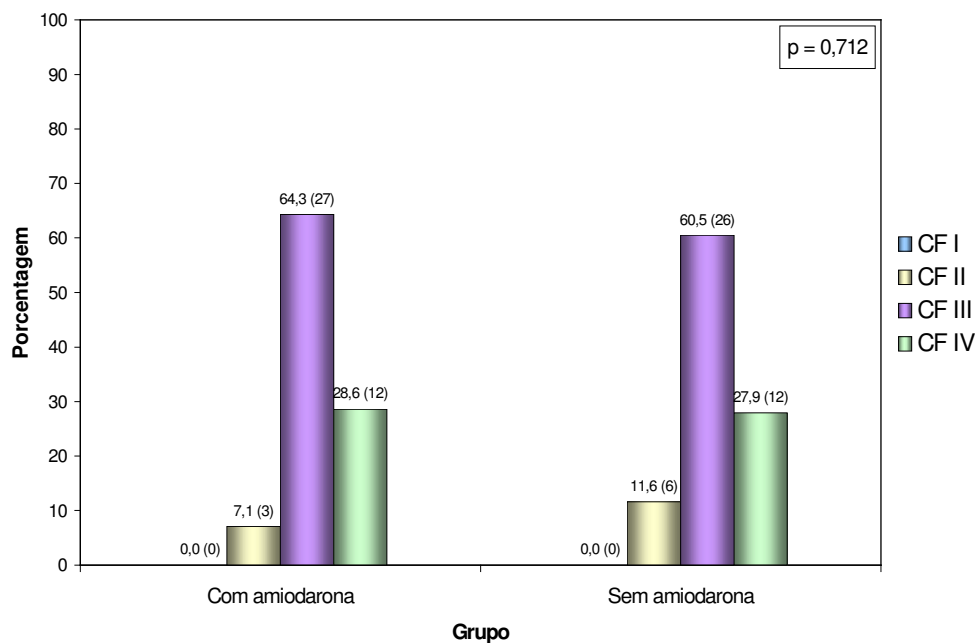


Figura 8 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à classe funcional da ICC à admissão

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *Kruskal-Wallis*

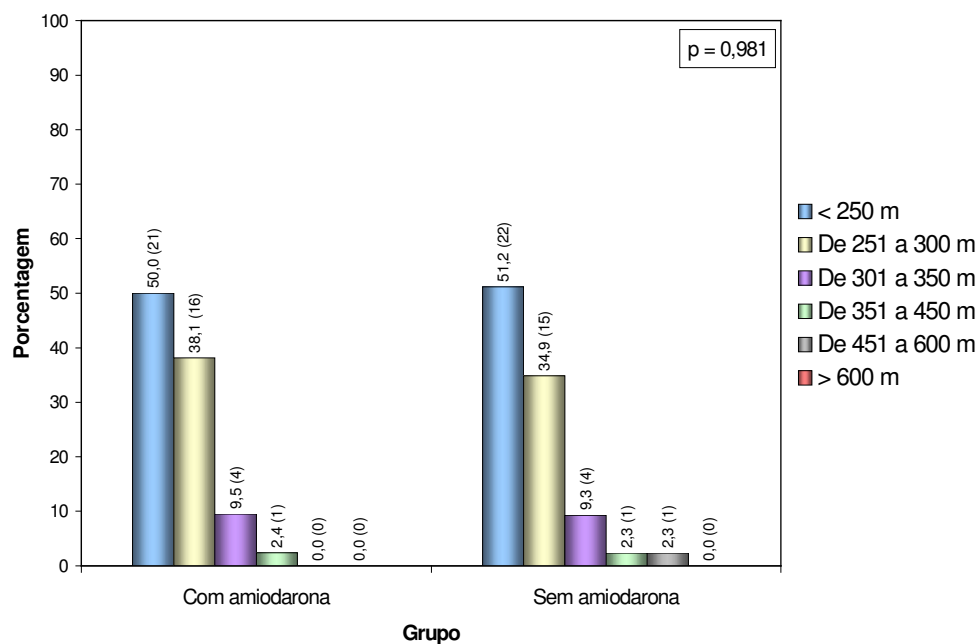


Figura 9 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto ao teste de caminhada de seis minutos, à admissão

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *Kruskal-Wallis*.

À admissão no estudo, 56 pacientes (64,3% no grupo com amiodarona e 67,4% no grupo sem amiodarona) recebiam digital (Figura 10), 80 pacientes (97,6% e 90,7%, respectivamente) usavam IECA (Figura 11) e 22 pacientes (23,8% e 27,9%, respectivamente) usavam betabloqueador (Figura 12).

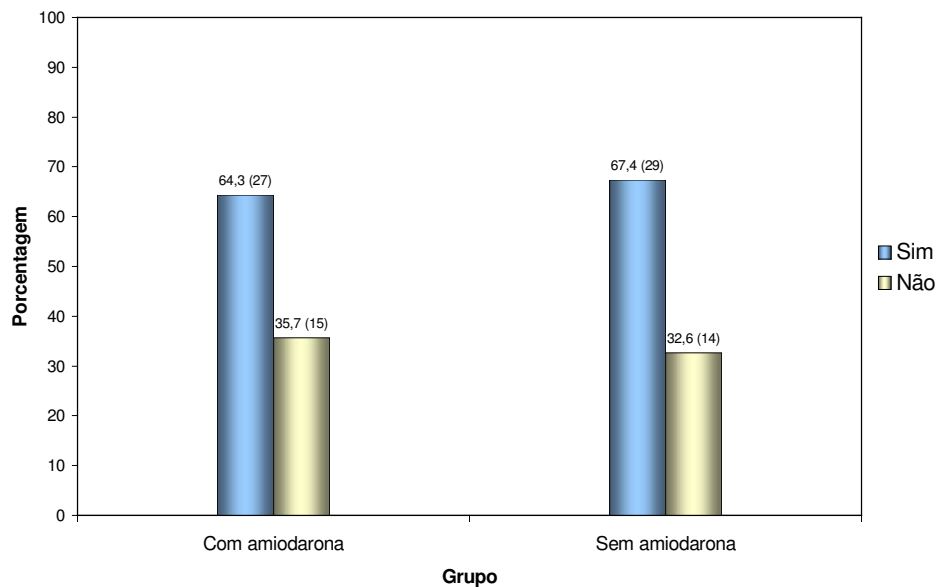


Figura 10 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto ao uso do digital à admissão no estudo

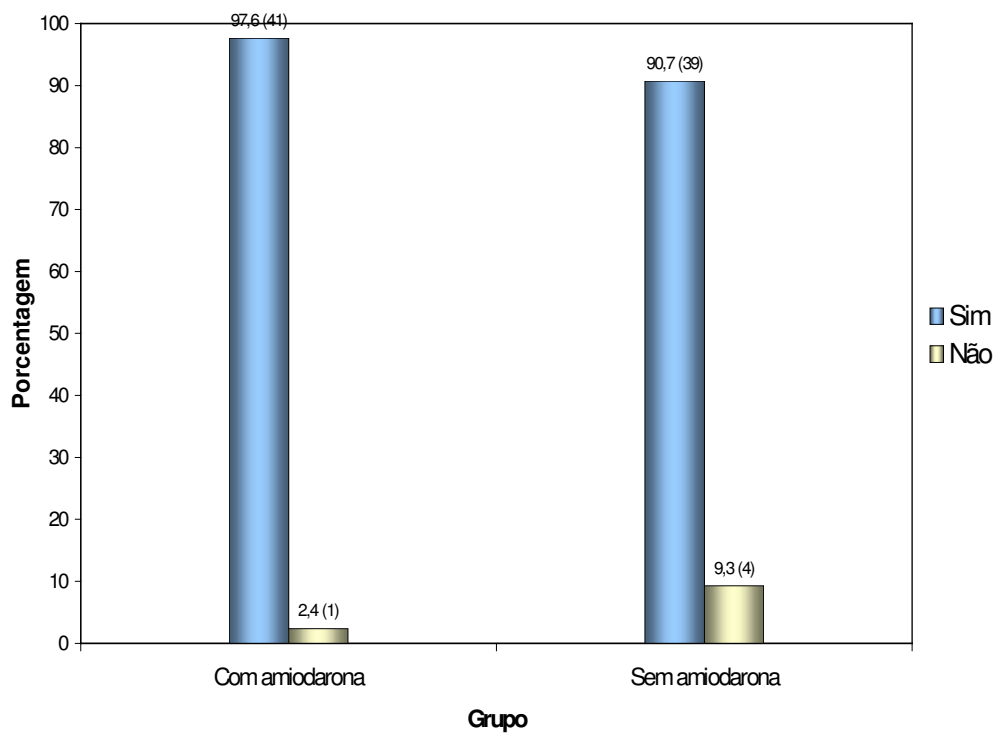


Figura 11 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto ao uso de inibidores da enzima conversora à admissão

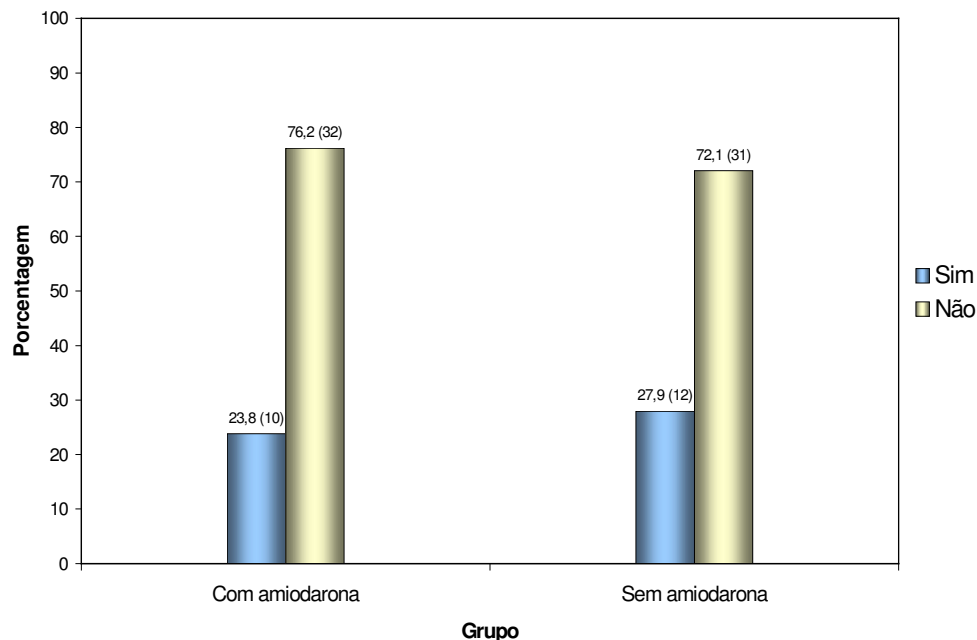


Figura 12 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto ao uso do betabloqueador, à admissão

Nenhum paciente fazia uso de antiarrítmico, à admissão, e em especial, a amiodarona não fora utilizada nos últimos 6 meses.

4.2 -Exames complementares à admissão

Os exames laboratoriais básicos (hemograma, glicemia, uréia, creatinina, provas de função hepática, tireoideana, íons), não tinham, à admissão, alterações importantes ao ponto de influenciar o cumprimento do protocolo.

Quanto ao ECG, nenhum paciente o tinha normal à admissão. Mais de uma alteração eletrocardiográfica esteve presente na maioria dos pacientes. As alterações da repolarização ventricular estavam presentes em 97,8% no grupo com amiodarona e 96,4% no grupo sem amiodarona. Distúrbios de condução intraventricular (BCRD, isolado ou com BDAS, BCRE) (Figura 13) estavam presentes em 28 pacientes (35,7% e 53,5%, respectivamente), sem diferença estatística entre os grupos ($p=0,098$). Achados eletrocardiográficos compatíveis com infarto do miocárdio (Figura 14) estavam presentes em 13 pacientes (9,5% e 20,9%, respectivamente), sem uma diferença nos dois braços ($p=0,139$).

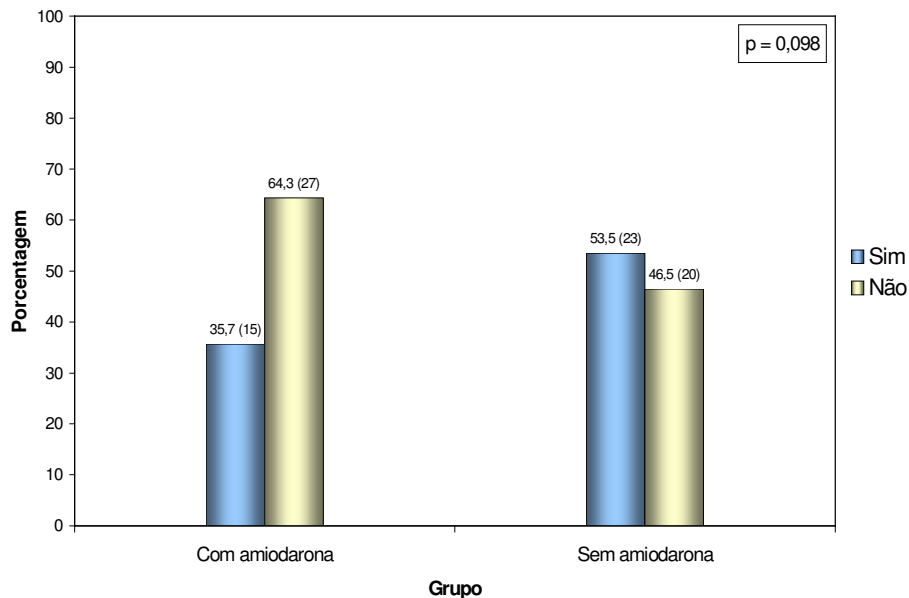


Figura 13 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à presença DCIV ao eletrocardiograma à admissão

NOTA: O valor de **p** no gráfico refere-se ao teste do *qui-quadrado*

DCIV = distúrbio de condução intraventricular

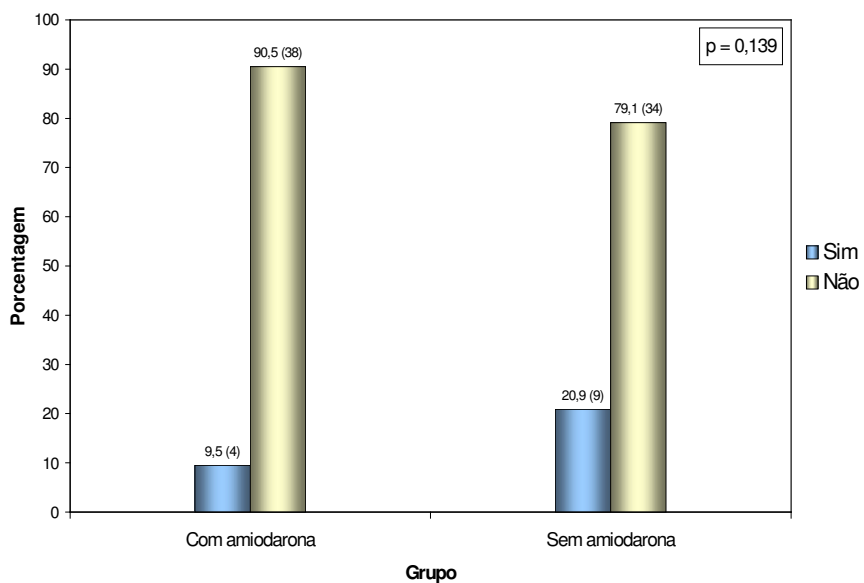


Figura 14 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à presença de IAM prévio ao eletrocardiograma, à admissão

NOTA: O valor de **p** no gráfico refere-se ao teste do *qui-quadrado*

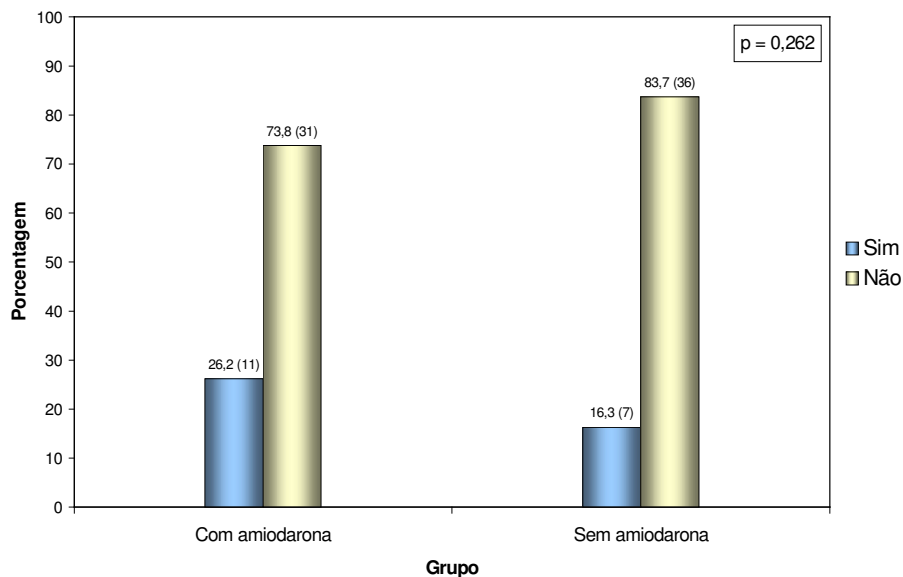


Figura 15 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à presença de FA / Flutter ao eletrocardiograma, à admissão

NOTA: O valor de **p** no gráfico refere-se ao teste do *qui-quadrado*

FA = fibrilação atrial

A fibrilação atrial (FA) ou flutter atrial esteve presente (Figura 15), à admissão, em 18 (26,2% e 16,3%, respectivamente), com uma prevalência similar nos dois grupos ($p=0,262$).

Vinte e seis (26) pacientes tinham marcapasso (MP) à admissão no estudo, sendo 15 (35,7%) no grupo COM amiodarona e 11 (25,6%) no SEM amiodarona ($p=0,310$), também sem diferença, quanto ao modo de estimulação (VVI ou DDD). Nenhum paciente, à admissão, usava marcapasso para ressincronização ventricular.

Alguma arritmia ventricular, notadamente extrassístoles isoladas, estavam presentes, à admissão, em 62 dos ECGs de 12 derivações (32 ou 76,2% no Grupo I e 30 ou 69,8% no Grupo II) (Figura 16).

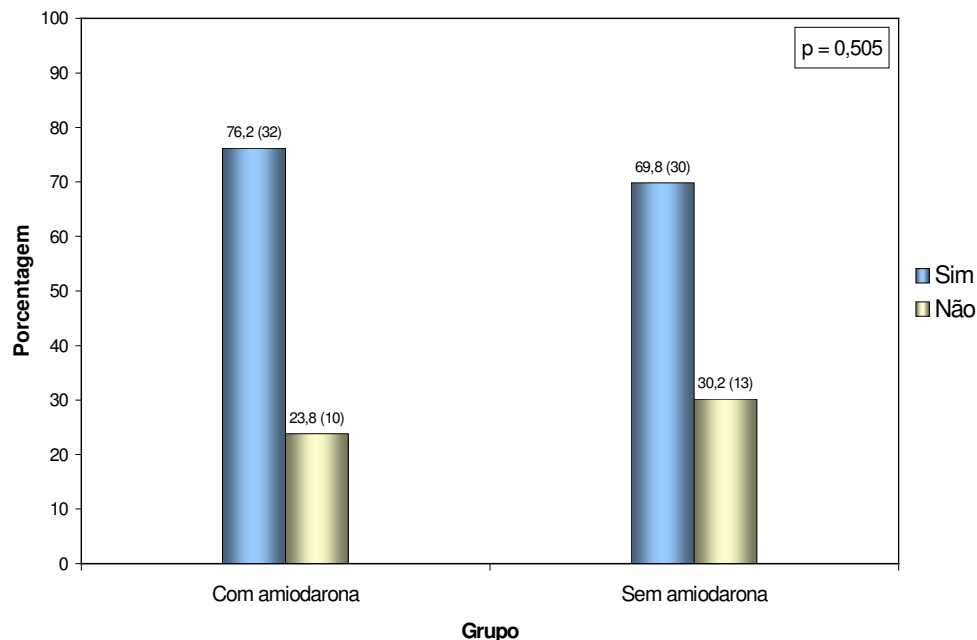


Figura 16 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à presença de arritmia ventricular ao eletrocardiograma à admissão

NOTA: O valor de *p* no gráfico refere-se ao teste do *qui-quadrado*

A Tabela 5 sumariza que, à admissão, ao ECG de 12 derivações não houve diferença, estatisticamente significativa, entre os grupos, quanto à presença de distúrbios da condução atrioventricular, intraventricular, alterações da repolarização ventricular, sinais de infarto prévio, presença de arritmia ventricular, presença de FA/flutter atrial e de marcapasso.

Tabela 5 – Achados ao ECG à admissão no estudo (em %)

Variáveis	GRUPOS		p
	COM amiodarona	SEM amiodarona	
DCAV			
Sim	11,9	7,0	0,493
Não	88,1	93,0	
DCIV			
Sim	35,7	53,5	0,098
Não	64,3	46,5	
Alteração de repolarização ventricular			
Sim	97,6	95,4	1,000
Não	2,4	4,6	
IAM pré			
Sim	9,5	20,9	0,139

Não	90,5	79,1	
Arritmia ventricular			
Sim	76,2	69,8	0,505
Não	23,8	30,2	
FA / Flutter atrial			
Sim	26,2	16,3	0,262
Não	73,8	83,7	
Marcapasso			
Sim	35,7	25,6	0,310
Não	64,3	74,4	

DCAV = distúrbios da condução atrioventricular; DCIV = distúrbio de condução intraventricular; IAM = infarto agudo do miocárdio; FA = fibrilação atrial.

Quanto aos achados ao RX de tórax, nenhum paciente tinha a área cardíaca de tamanho normal, à admissão . Não houve diferença significativa entre os achados de cardiomegalia (medida pelo índice cardio-torácico), entre os grupos ($p=0,913$) (Figura 17).

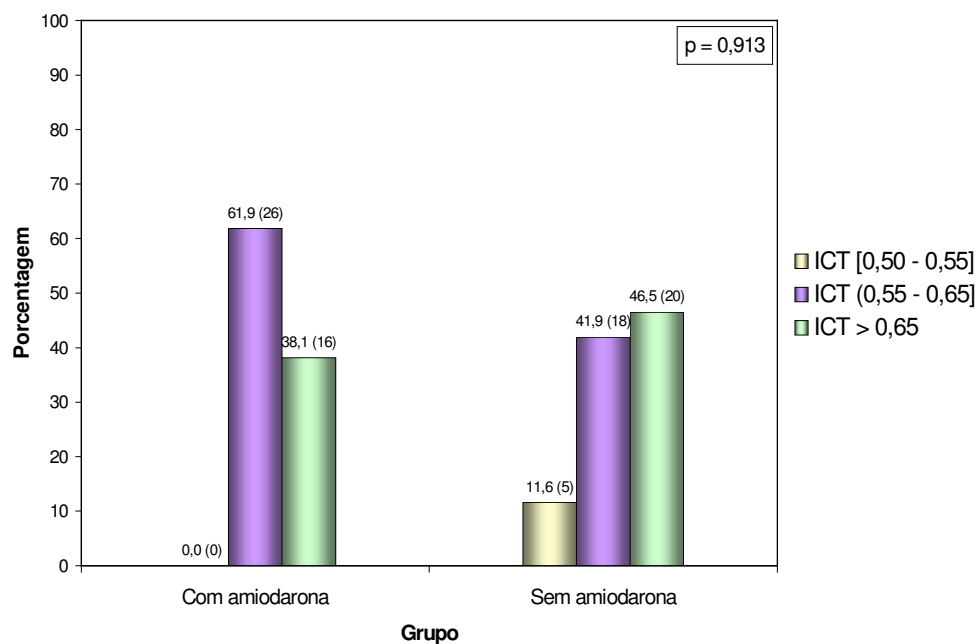


Figura 17 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto ao tamanho da área cardíaca à radiografia de tórax, à admissão

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *Kruskal-Wallis*

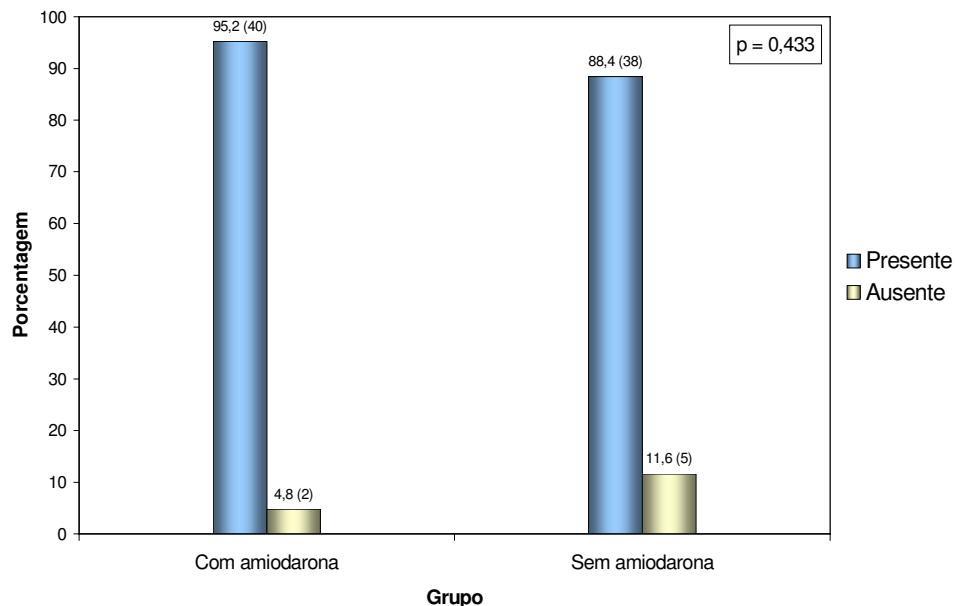


Figura 18 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à presença de congestão pulmonar à radiografia de tórax, à admissão

NOTA: O valor de **p** no gráfico refere-se ao teste *exato de Fisher*

O achado radiológico de congestão pulmonar (Figura 18), à admissão, esteve presente em 78 pacientes (40 ou 95,2% no grupo com amiodarona e 38 ou 88,4% no grupo sem amiodarona) sem uma diferença entre eles ($p=0,433$).

A análise dos achados radiológicos (índice cardio-torácico e congestão pulmonar), à admissão, mostra que não houve diferença significativa entre os grupos.

A análise da função ventricular foi avaliada ao ecocardiograma transtorácico, por meio de dois parâmetros: a FE e o diâmetro diastólico final do VE.

Quanto à FE, a Figura 19 evidencia que não houve diferença entre os grupos COM e SEM amiodarona, ou seja, 64,3% tinham FE entre 0,30 e 0,20 e 33,3% <0,20 no grupo COM amiodarona, enquanto 67,4% tinham FE entre 0,30 e 0,20 e 32,5% <0,20 no grupo SEM amiodarona ($p=0,936$).

Também não observamos diferença significativa ($p=0,311$), quanto ao diâmetro diastólico final do VE (Figura 20).

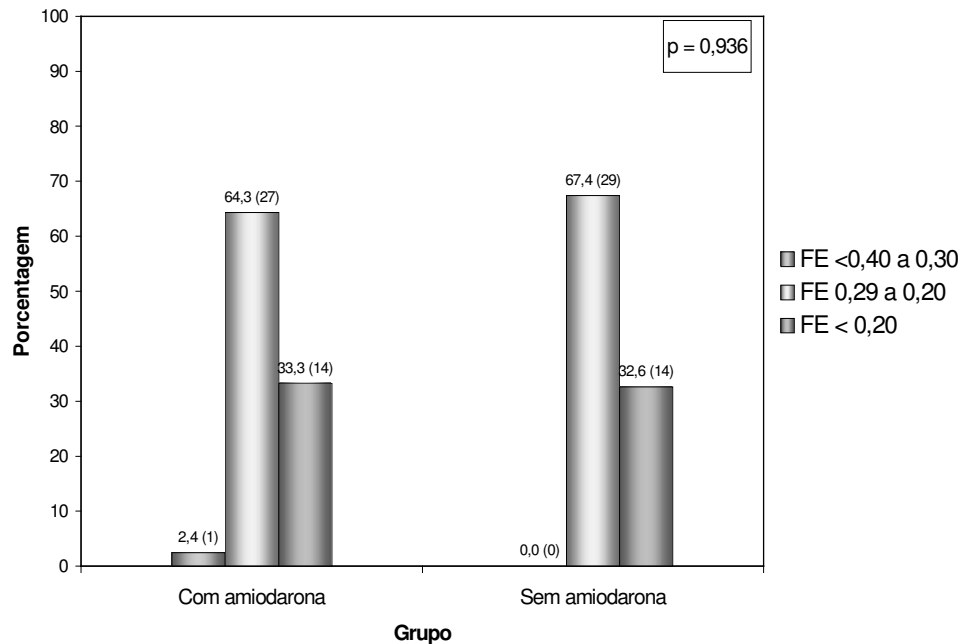


Figura 19 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à medida da FE ao ecocardiograma transtorácico, à admissão

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *Kruskal-Wallis*

FE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo

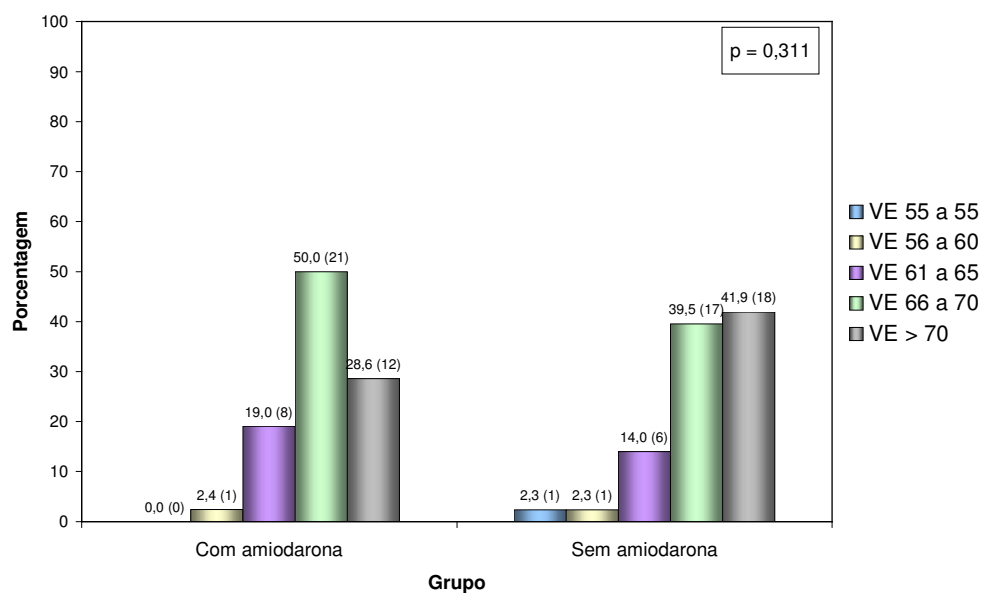


Figura 20 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto ao diâmetro diastólico VE (mm) ao ecocardiograma transtorácico, à admissão

NOTA: O valor de **p** no gráfico refere-se ao teste *Kruskal-Wallis*

A tabela 8 sumariza os achados ao ecocardiograma transtorácico e mostra que não houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito aos parâmetros de análise da função ventricular.

Tabela 6 – Achados ao ecocardiograma transtorácico nos grupos à admissão no estudo (em %)

Achados ao ecocardiograma transtorácico:

Diâmetro diastólico final do VE

1. VE 50 a 55	0,0	2,3	0,311
2. VE 56 a 60	2,4	2,3	
3. VE 61 a 65	19,0	14,0	
4. VE 66 a 70	50,0	39,5	
5. VE > 70	28,6	41,9	

Fração de ejeção do VE

1. FE 0,40 a 0,30	2,4	0,0	0,936
2. FE 0,29 a 0,20	64,3	67,4	
3. FE < 0,20	33,3	32,6	

VE=ventrículo esquerdo

A análise da arritmia ventricular ao Holter de 24 h (Figura 21) mostra que 100% dos pacientes tinham extrassístoles ventriculares, à admissão, sem diferença significativa entre os grupos, quanto ao seu número.

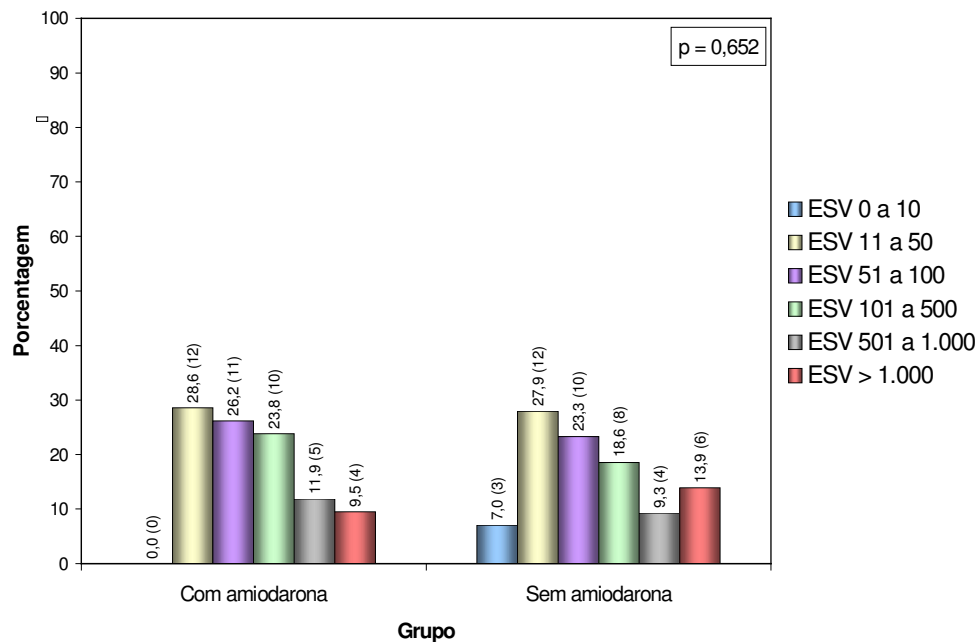


Figura 21 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto ao número de ESV / h ao Holter de 24 h à admissão

NOTA: O valor de **p** no gráfico refere-se ao teste *Kruskal-Wallis*

ESV=extrassístole ventricular; Holter=eletrocardiografia dinâmica ambulatorial

Não observamos diferença, quanto à prevalência de bi e trigeminismo à admissão nos dois grupos.

Com relação aos pares de ESV (Figura 22) observamos uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,006$), quanto comparamos o grupo COM (97,6%) e o SEM amiodarona (74,4%), à admissão.

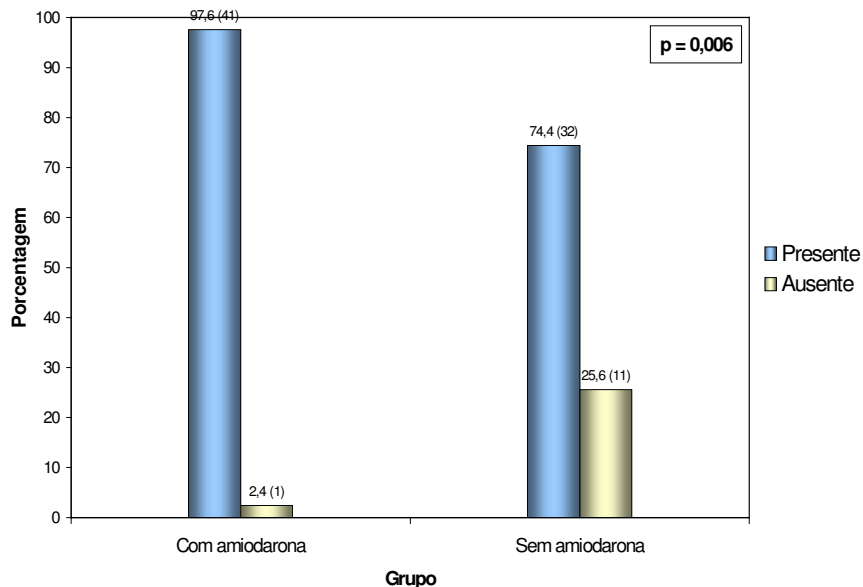


Figura 22 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à presença de pares de ESV ao Holter, à admissão

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *qui-quadrado*

Quanto à ocorrência de TVNS, à admissão, não observamos diferença ($p=0,944$) entre os dois grupos (Figura 23).

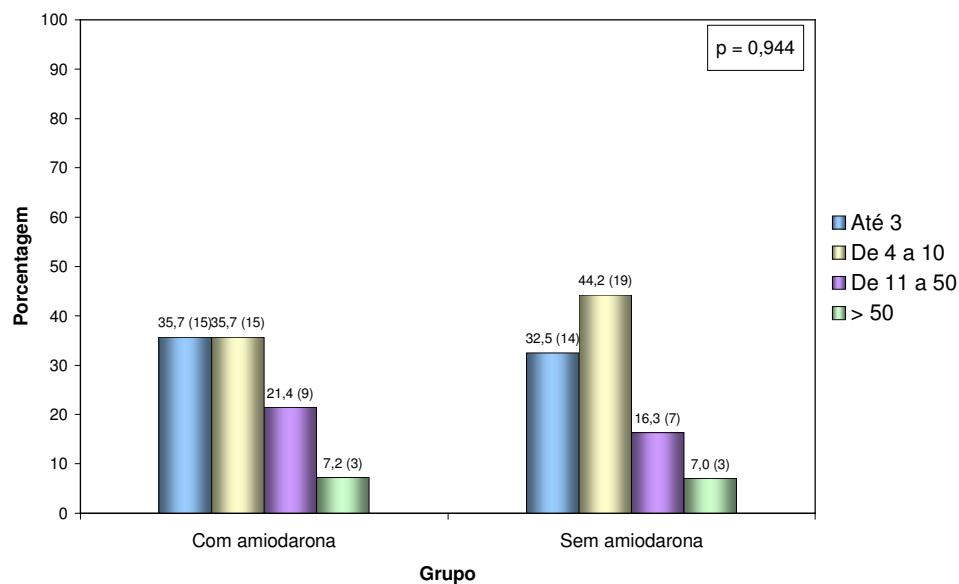


Figura 23 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto ao número de TVNS/24 horas ao Holter à admissão

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *Kruskal-Wallis*

TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada

A Tabela 7 resume os achados, à admissão, quanto às arritmias ventriculares e mostra que, somente no que diz respeito aos pares de ESV, houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Tabela 7 – Arritmias ventriculares ao Holter de 24 h nos grupos, à admissão no estudo

Variáveis	GRUPOS		p
	COM amiodarona	SEM amiodarona	
ESV ao Holter (em número/ h)			
1. ESV 0 a 10	0,0	7,0	0,652
2. ESV 11 a 50	28,6	27,9	
3. ESV 51 a 100	26,2	23,3	
4. ESV 101 a 500	23,8	18,6	
5. ESV 501 a 1.000	11,9	9,3	
6. ESV > 1.000	9,5	13,9	
Bigeminismo			
Presente	92,9	81,4	0,109
Ausente	7,1	18,6	
Trigeminismo			
Presente	100,0	90,7	0,116
Ausente	0,0	9,3	
Pares			
Presente	97,6	74,4	0,006
Ausente	2,4	25,6	
TVNS/24h			
1. Até 3	35,7	32,5	0,944
2. De 4 a 10	35,7	44,2	
3. De 11 a 50	21,4	16,3	
4. > 50	7,2	7,0	

ESV=extrassístole ventricular; TVNS=taquicardia ventricular não sustentada.

A análise da capacidade de esforço por meio do teste de caminhada de 6 minutos (Figura 24) mostra que os dois grupos eram bastante similares, à admissão (p=0,961).

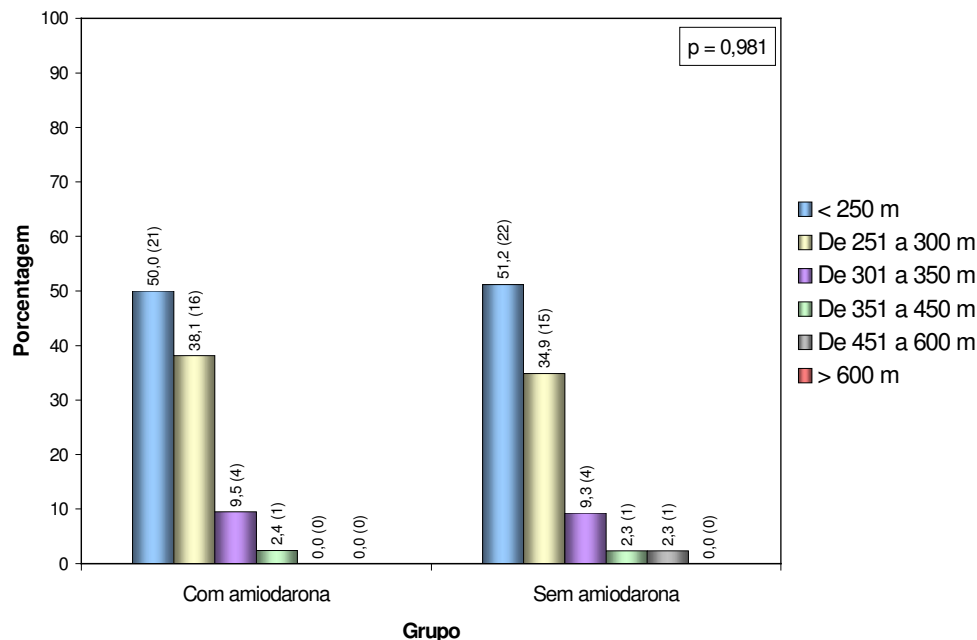


Figura 24 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto ao teste de caminhada de seis minutos, à admissão

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *Kruskal-Wallis*

4.3 – Dados da evolução, durante o seguimento, considerando as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais.

A análise comparativa foi conduzida considerando, como sendo o primeiro dado, aquele encontrado à admissão no estudo, e, como último, aquele feito na última visita antes do término da observação ou aquele imediatamente antes do óbito.

A Figura 25 mostra que não foi observada diferença entre os grupos com relação ao comportamento da CF ao término da observação ($p=0,492$).

Houve melhora significativa da CF, quando comparamos os dados da admissão com aqueles ao término do estudo, tanto dentro do grupo sem amiodarona ($p=0,042$), como no grupo com amiodarona ($p=0,001$) (Figuras 26 e 27).

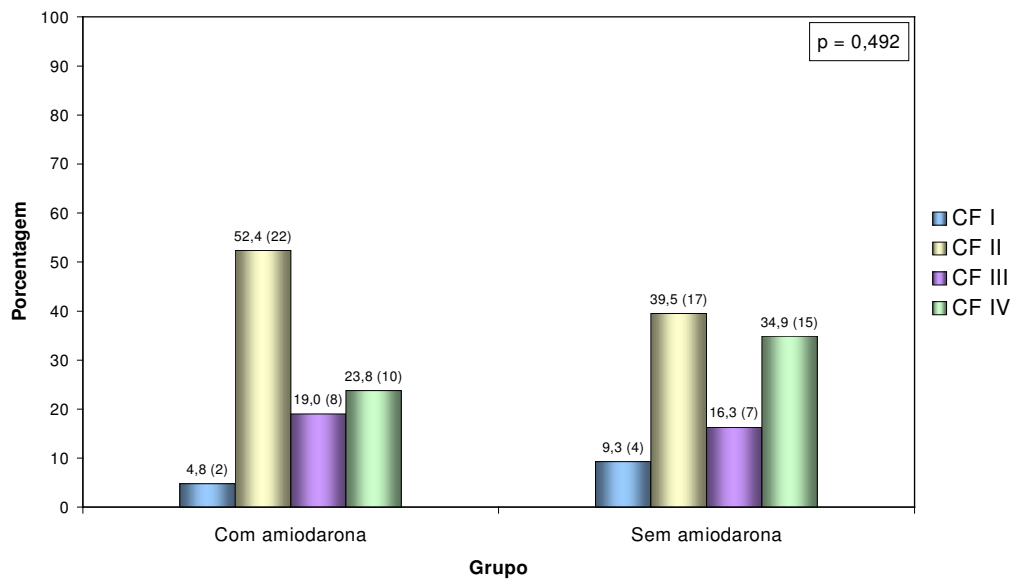


Figura 25 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à classe funcional da ICC, ao término do estudo

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *Kruskal-Wallis*

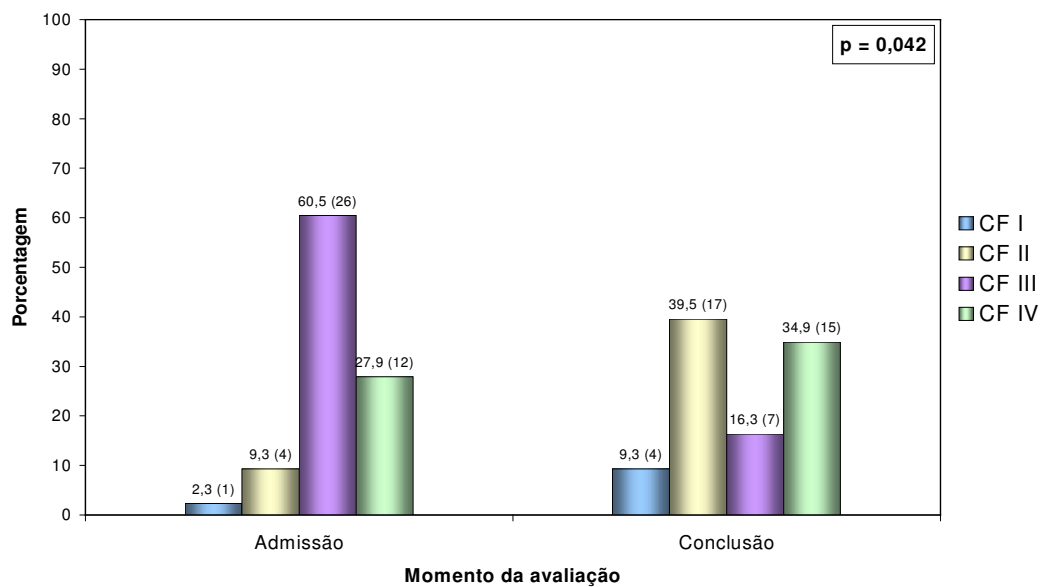


Figura 26 - Comparação no grupo sem amiodarona entre a admissão e ao término do estudo, quanto à classe funcional da ICC

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste de *Wilcoxon*

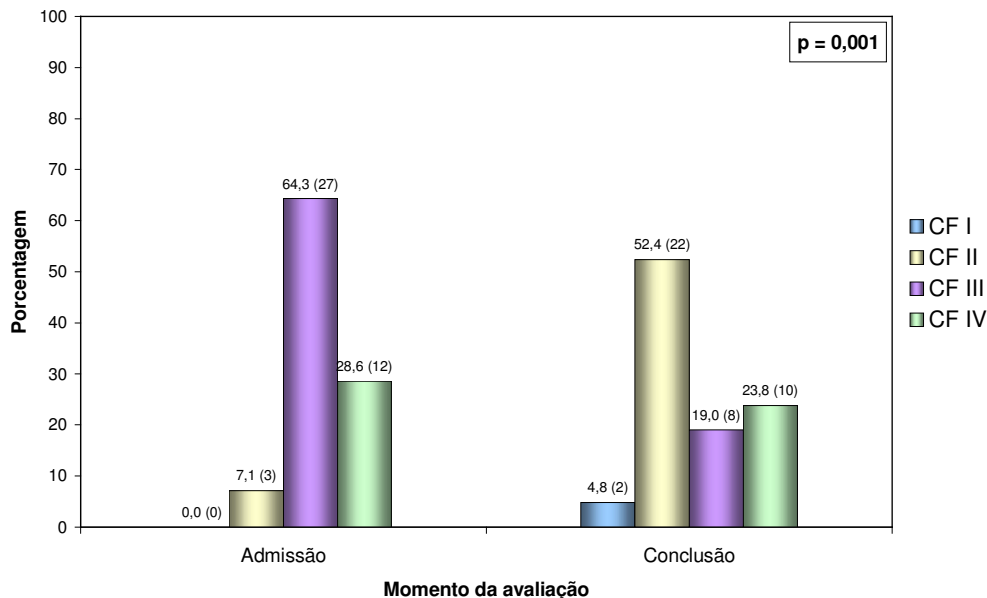


Figura 27 - Comparação da classe funcional da ICC no grupo com amiodarona entre a admissão e o término do estudo

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste de *Wilcoxon*

A Figura 28 mostra que, com relação ao teste de caminhada de seis minutos, não houve diferença entre os grupos, ao término do estudo, conquanto tenha ocorrido melhora do desempenho, dentro de cada grupo, quando se compara com os dados à admissão ($p < 0,001$ em ambos, Figuras 29, 30).

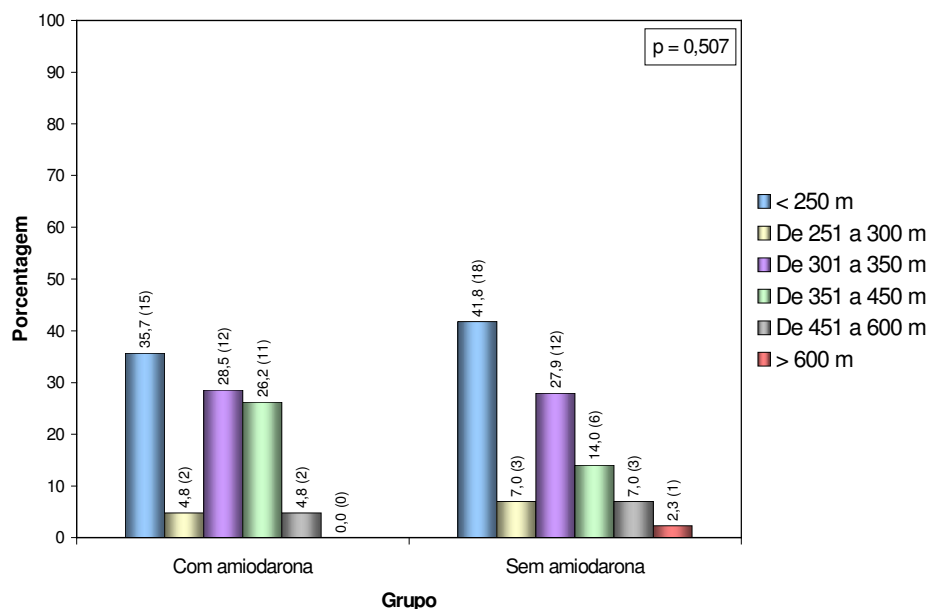


Figura 28 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto ao teste de caminhada de seis minutos ao término do estudo

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *Kruskal-Wallis*.

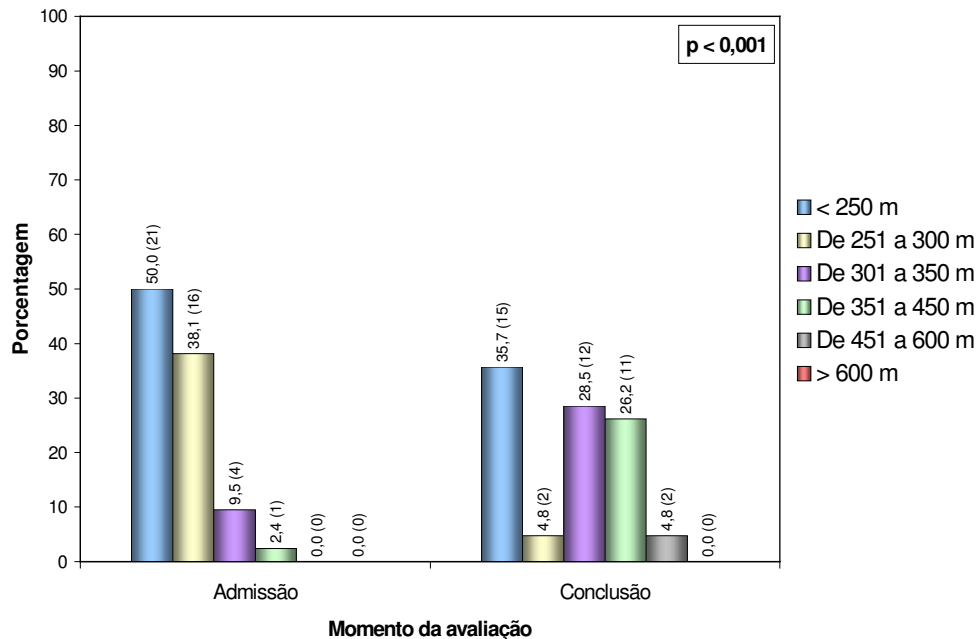


Figura 29 - Comparação do teste de caminhada de seis minutos à admissão e ao término do estudo no grupo com amiodarona

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste de *Wilcoxon*

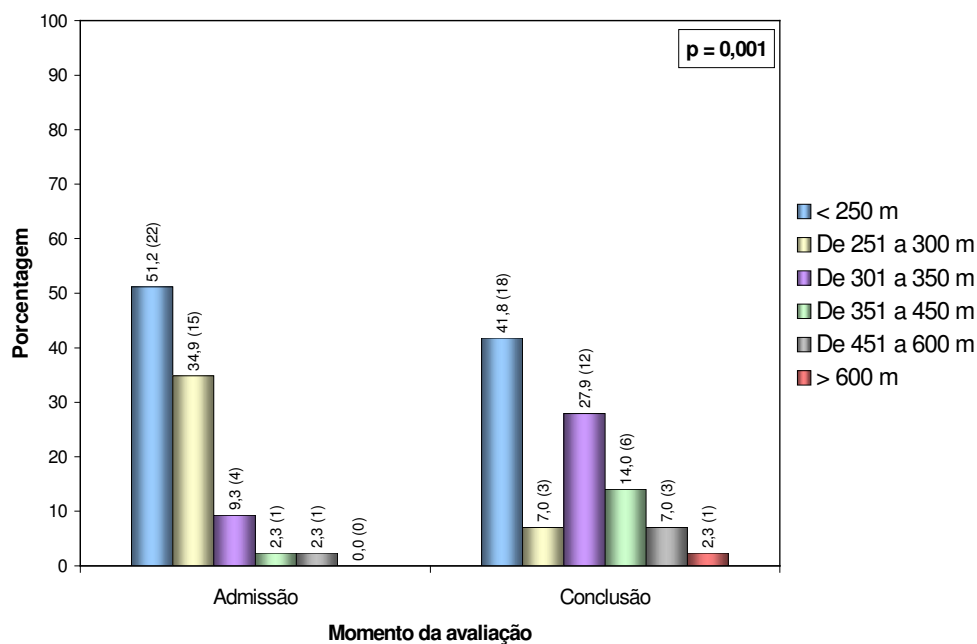


Figura 30 - Comparação do teste de caminhada de seis minutos no grupo sem amiodarona entre a admissão e o término do estudo

NOTA : O valor de p no gráfico refere-se ao teste de *Wilcoxon*.

A Tabela 8 sumariza os achados, ao término do estudo, quanto à classe funcional da ICC, teste de caminhada de seis minutos e quanto ao número de pacientes com marcapasso cardíaco, quando comparados com a situação à admissão, entre os grupos.

Tabela 8 – Características dos grupos quanto à classe funcional (NYHA), teste de caminhada de seis minutos e quanto à presença de marcapasso cardíaco definitivo à conclusão do estudo (em %)

Variáveis	GRUPOS		p
	COM amiodarona	SEM amiodarona	
Classe Funcional da ICC			
1. CF I	4,8	9,3	0,492
2. CF II	52,4	39,5	
3. CF III	19,0	16,3	
4. CF III 23,8 34,9			
Teste de caminhada seis minutos			
1. < 250 m	35,7	41,8	0,507
2. De 251 a 300 m	4,8	7,0	
3. De 301 a 350 m	28,5	27,9	
4. De 351 a 450 m	26,2	14,0	
5. De 451 a 600 m	4,8	7,0	
6. > 600 m	0,0	2,3	
Marca passo			
Sim	42,9	27,9	0,148
Não	57,1	72,1	

ICC=insuficiência cardíaca congestiva.

A Tabela 9 sumariza os achados radiológicos (índice cardio-torácico e congestão pulmonar), evidenciando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, ao término do estudo.

Tabela 9 - Achados radiológicos (índice cardio-torácico e congestão pulmonar) nos dois grupos ao término do estudo (em %)

Variáveis	GRUPOS		p
	COM amiodarona	SEM amiodarona	
Radiografia do tórax:			
Índice cardio-torácico			
0,50 – 0,55	7,2	11,6	0,938
0,56 – 0,65	47,6	39,5	
> 0,65	45,2	48,9	
Congestão pulmonar			
Presente	30,9	39,5	0,498
Ausente	69,1	60,5	

A Tabela 10 mostra que não houve diferença, entre os grupos quanto aos parâmetros ecocardiográficos ao término do estudo.

Tabela 10 – Achados ao ecocardiograma transtorácico nos dois grupos ao término do estudo

Variáveis	GRUPOS		p
	COM amiodarona	SEM amiodarona	
Diâmetro diastólico do VE			
1. VE 50 a 55	0,0	2,3	0,314
2. VE 56 a 60	4,8	4,7	
3. VE 61 a 65	23,8	16,3	
4. VE 66 a 70	36,1	30,2	
5. VE > 70			
Fração de ejeção do VE			
1. FE 0,40 a 0,30	9,5	4,6	0,566
2. FE 0,29 a 0,20	52,4	53,5	
3. FE < 0,20	38,1	41,9	

VE=ventrículo esquerdo

Quanto à ocorrência da arritmia ventricular ao Holter, quando analisamos o número total de ESV/h nas 24h, ao término do estudo e o comparamos com os dados da admissão, observamos que houve uma diminuição na população como

um todo (Figura 31), sem uma diferença estatística, entre os grupos ($p=0,207$), conquanto tenha sido observada, dentro de cada grupo (Figuras 32 e 33), uma diminuição significativa ($p=0,038$ no grupo com amiodarona e $p=0,005$ no grupo sem amiodarona).

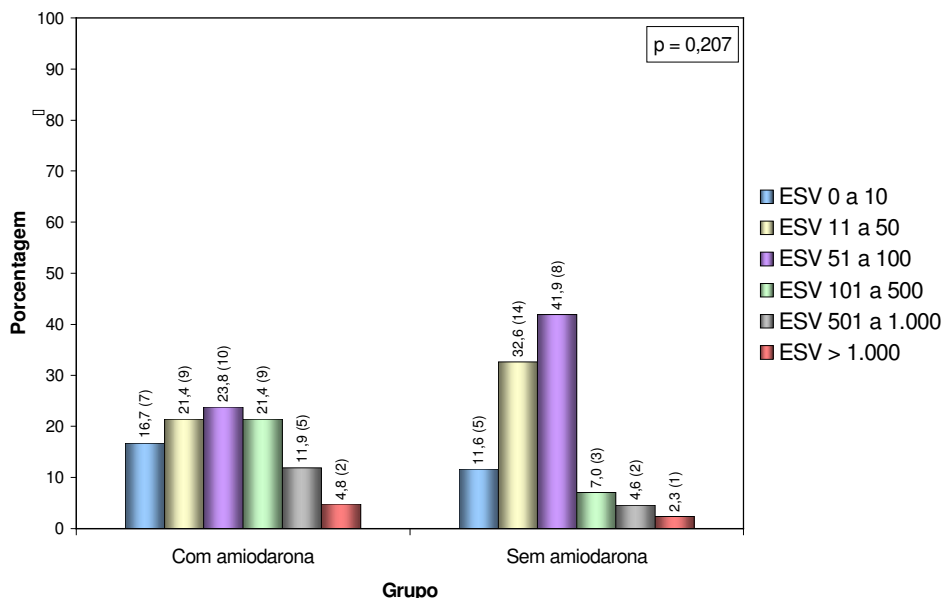


Figura 31 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto ao número de ESV/h ao Holter de 24h, ao término do estudo

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *Kruskal-Wallis*

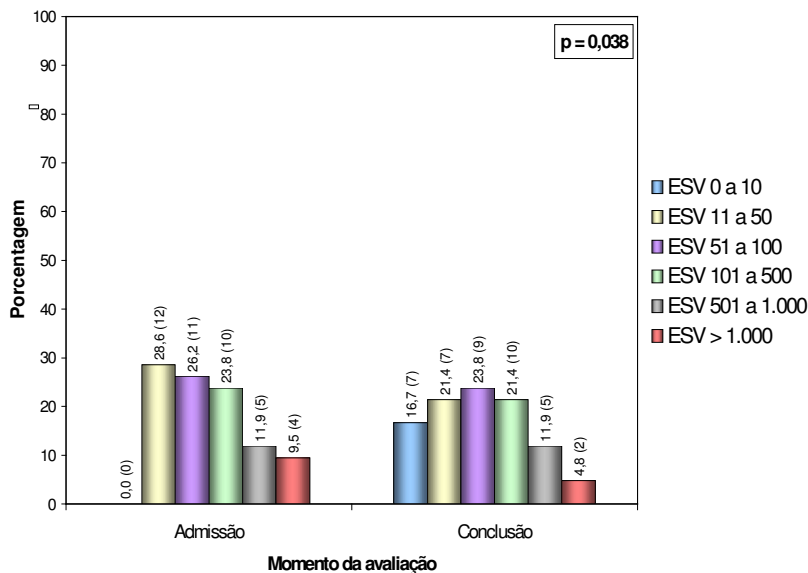


Figura 32 – Comparação do número de ESV/h ao Holter de 24 h entre a admissão e o término do estudo no grupo com amiodarona

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste de *Wilcoxon*

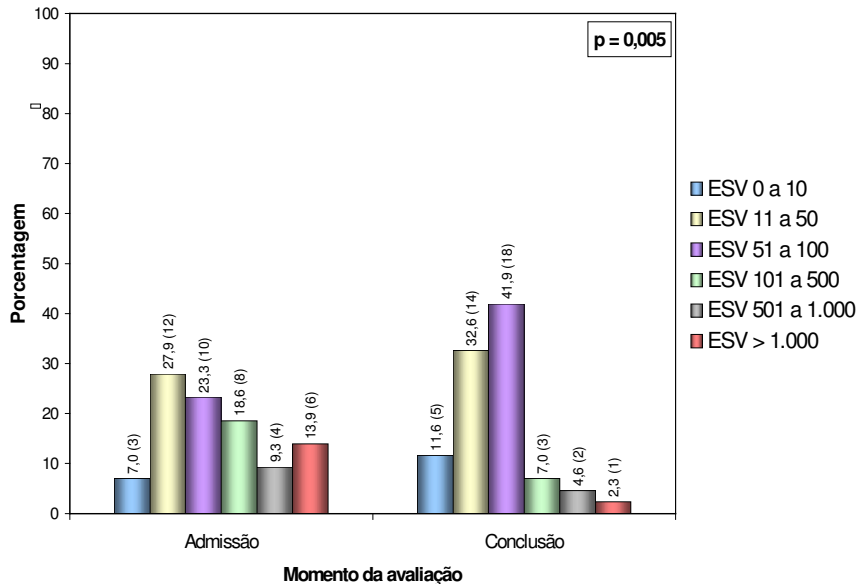


Figura 33 - Comparação do número de ESV/h ao Holter de 24 h entre a admissão e o término do estudo no grupo sem amiodarona

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste de *Wilcoxon*

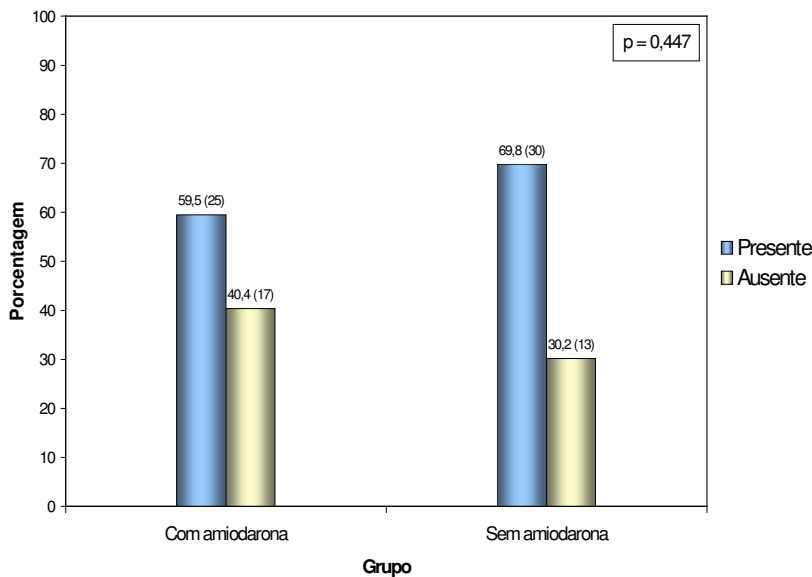


Figura 34 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à presença de pares de ESV ao Holter, ao término do estudo

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *qui-quadrado*

Não foi observada, ao término do estudo, diferença entre os grupos, quanto à ocorrência de pares de ESV (Figura 34). Não se observou diferença estatisticamente significante, entre os grupos, ao término do estudo, quanto ao

número de TVNS/24h (Figura 35).

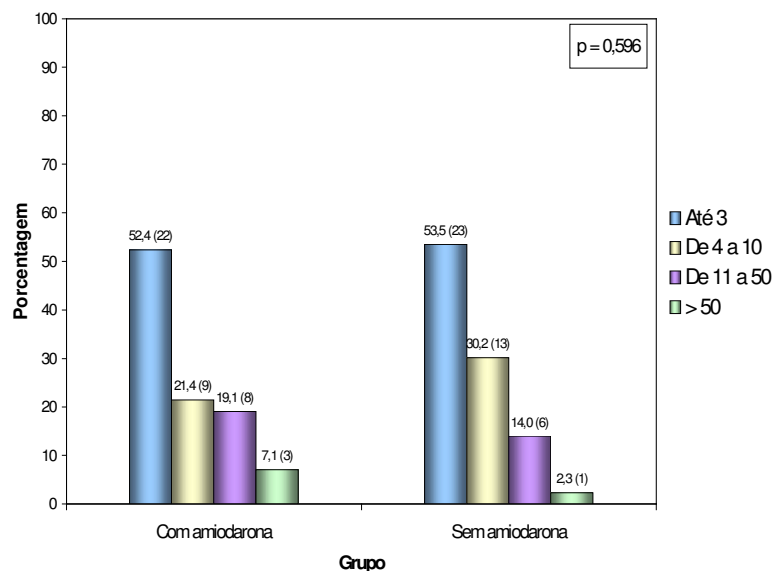


Figura 35 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto ao número de TVNS/24 horas ao Holter de 24h, ao término do estudo

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *Kruskal-Wallis*

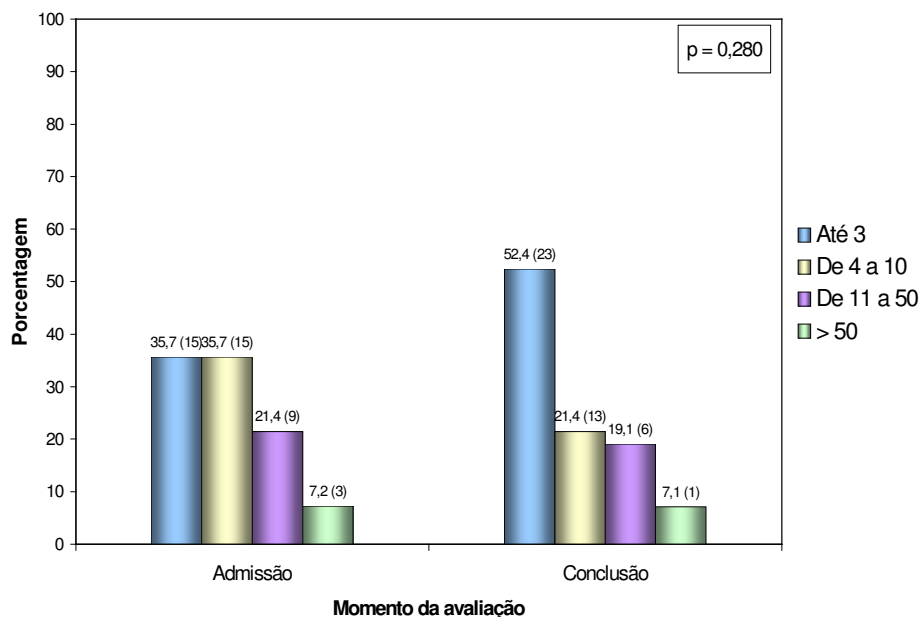


Figura 36 – Comparação do número de TVNS/24h ao Holter de 24h no grupo COM amiodarona entre a admissão e o término do estudo

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste de *Wilcoxon*

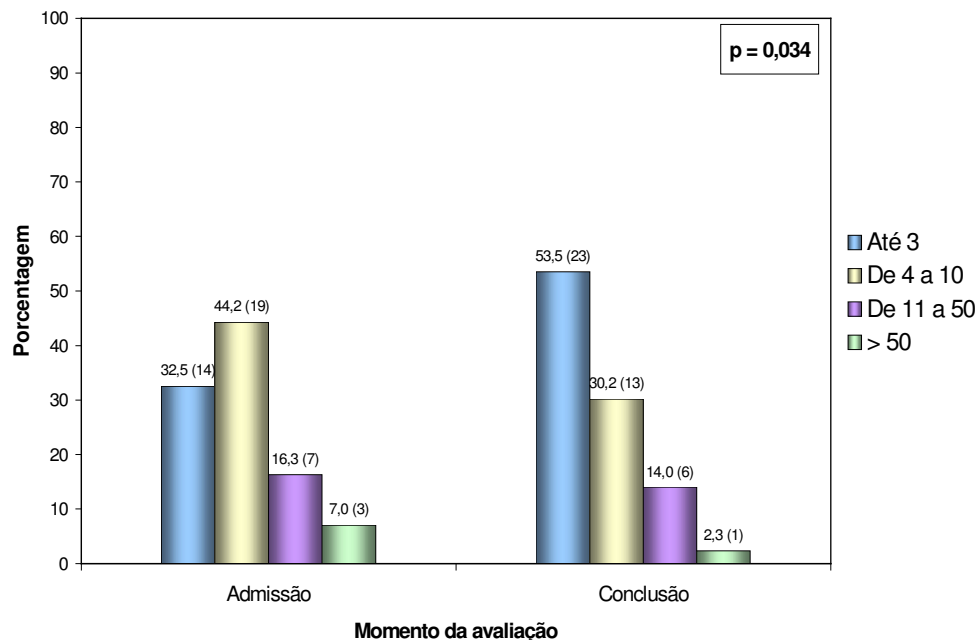


Figura 37 - Comparação do número de TVNS/24h ao Holter de 24h no grupo SEM amiodarona entre a admissão e o término do estudo

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste de *Wilcoxon*

Não foi encontrada melhora significativa ($p=0,280$) do número de TVNS/24h dentro do grupo COM amiodarona (Figura 36), enquanto foi observada diferença significativa ($p=0,034$) dentro do grupo SEM amiodarona (Figura 37).

4.4 Acompanhamento e desfechos clínicos

Obtivemos seguimento completo dos 85 pacientes que completaram o estudo, bem como dos nove pacientes que foram retirados do protocolo, devido à intolerância aos medicamentos.

O tempo médio de acompanhamento destes 85 pacientes foi $20,0 \pm 4,8$ meses, sendo, respectivamente, de $20,5 \pm 5,0$ meses para o grupo dos pacientes COM amiodarona e $19,5 \pm 4,7$ meses para o grupo SEM amiodarona ($p=0,3999$). Também não houve diferença quanto aos intervalos mínimo (9 e 8 meses, respectivamente) e máximo (27,0 e 25,0, respectivamente) (Tabela 11).

Tabela 11 - Análise descritiva e comparativa entre os grupos COM e SEM amiodarona quanto ao tempo de acompanhamento dos pacientes

Grupo	n	Medidas descritivas (meses)				p
		Mínimo	Máximo	Média	d.p.	
Com Amiodarona	42	9,0	27,0	20,5	5,0	0,3399
Sem Amiodarona	43	8,0	25,0	19,5	4,7	
GERAL	85	8,0	27,0	20,0	4,8	

NOTA: O valor de **p** no gráfico refere-se ao teste *t de student* para amostras independentes

Neste período ocorreram 10 (dez) episódios de TVS (Figura 38). Destes, sete (16,7%) ocorreram no grupo COM amiodarona, enquanto três (7,0%) no grupo SEM amiodarona, sendo esta diferença não significativa ($p=0,195$).

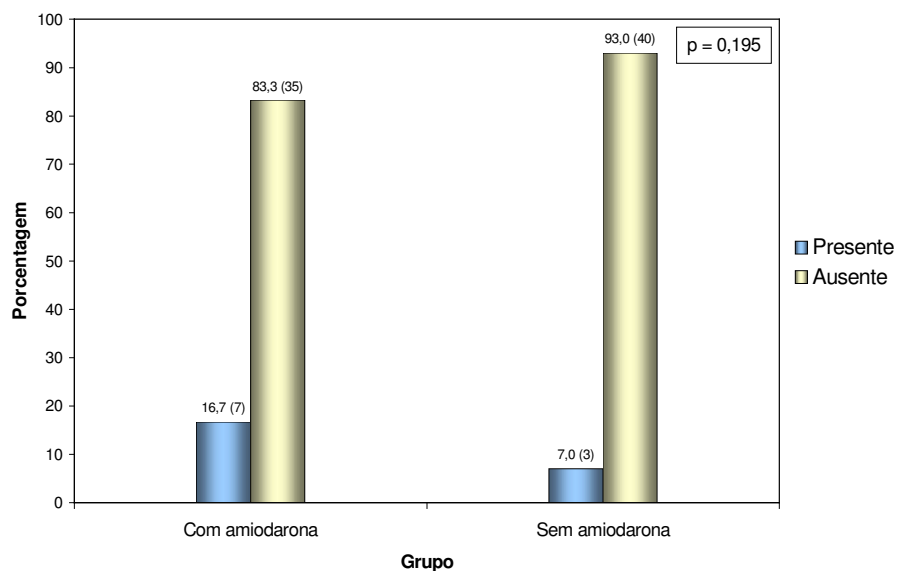


Figura 38 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à ocorrência de TVS

NOTA: O valor de **p** no gráfico refere-se ao teste exato de Fisher

A média de internações hospitalares por paciente (Tabela 12) foi similar nos dois grupos ($2,7 \pm 1,9$ no grupo com amiodarona e $2,7 \pm 1,6$ no grupo sem amiodarona $p=0,9174$). Foi observado que foi maior o número de internações

hospitalares nos pacientes que faleceram nos dois grupos, em relação à média de internações para os sobreviventes (sem significância estatística).

Tabela 12 - Análise descritiva e comparativa entre os grupos COM e SEM amiodarona quanto ao número de internações hospitalares dos pacientes

Grupo	n	Medidas descritivas (meses)				p
		Mínimo	Máximo	Média	d.p.	
Com Amiodarona	42	0,0	10,0	2,7	1,9	0,9174
Sem Amiodarona	43	0,0	6,0	2,7	1,6	

NOTA: O valor de **p** no gráfico refere-se ao teste *t de student* para amostras independentes

Observou-se (Figura 39) mais internações relacionadas à arritmia no grupo com amiodarona (8 pacientes ou 19%) quando comparado ao grupo sem amiodarona (2 pacientes ou 4,6%) e este achado teve significância estatística ($p=0,049$). A Figura 40 mostra que não foi significativa a diferença ($p=0,068$) entre os dois grupos quanto ao número de internações hospitalares por piora da ICC (32 ou 76,2% no grupo COM amiodarona e 39 (90,7%) no grupo SEM amiodarona).

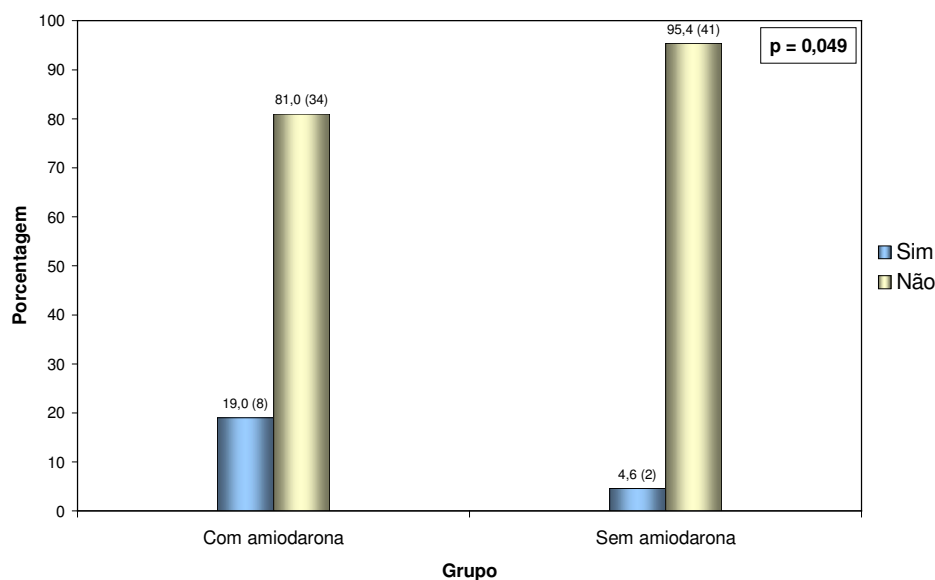


Figura 39 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à internação hospitalar por arritmia

NOTA: O valor de **p** no gráfico refere-se ao teste exato de *Fisher*

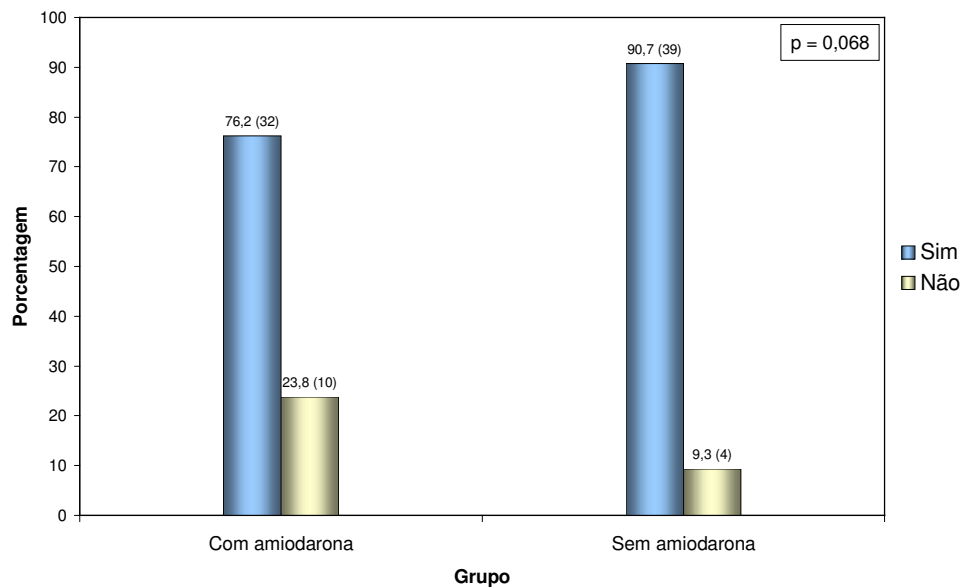


Figura 40 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à internação hospitalar por piora da ICC

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste *Qui-quadrado*

Ocorreram 27 óbitos (31,8%) ao longo do seguimento (Figura 41), sendo 11 pacientes (26,2%) no grupo COM amiodarona e 16 (37,2%) no grupo SEM amiodarona ($p=0,391$) (Figura 42).

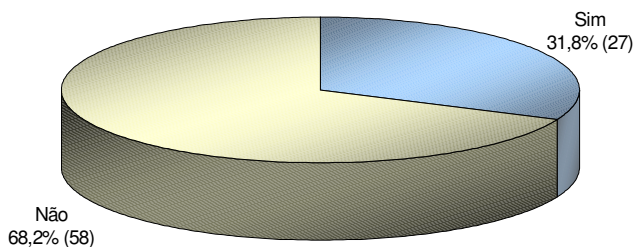


Figura 41 - Caracterização dos pacientes quanto ao número de óbitos

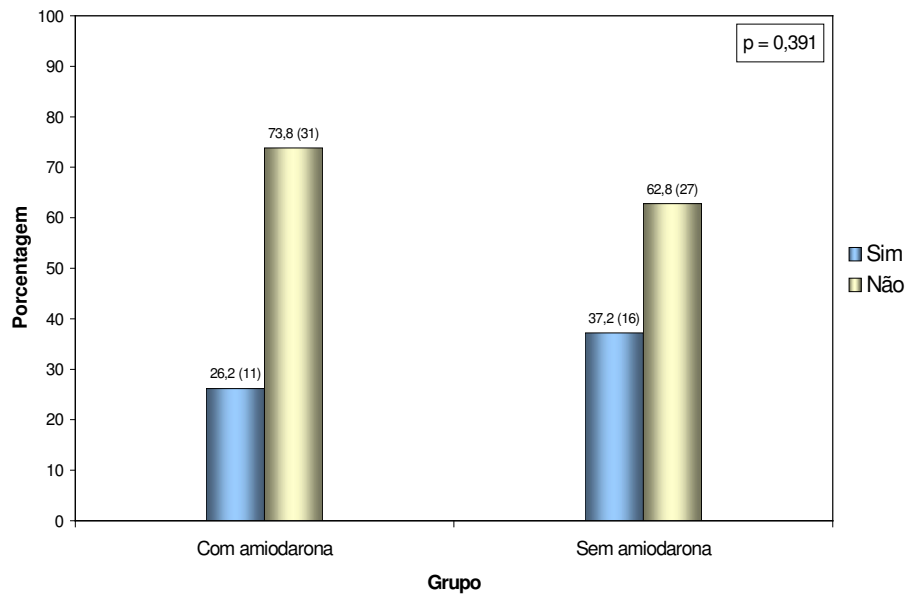


Figura 42 - Comparação entre os grupos de pacientes quanto à ocorrência de óbito

NOTA: O valor de **p** no gráfico refere-se ao teste *qui-quadrado*

Não houve relação, estatisticamente significativa, entre os óbitos e o comportamento da arritmia ventricular, observando-se que a maioria dos óbitos se deveu à piora da ICC.

A Figura 43 mostra a curva de sobrevivência (Kaplan-Meier), em que se pode observar que não há diferença entre os dois grupos ($p=0,2798$).

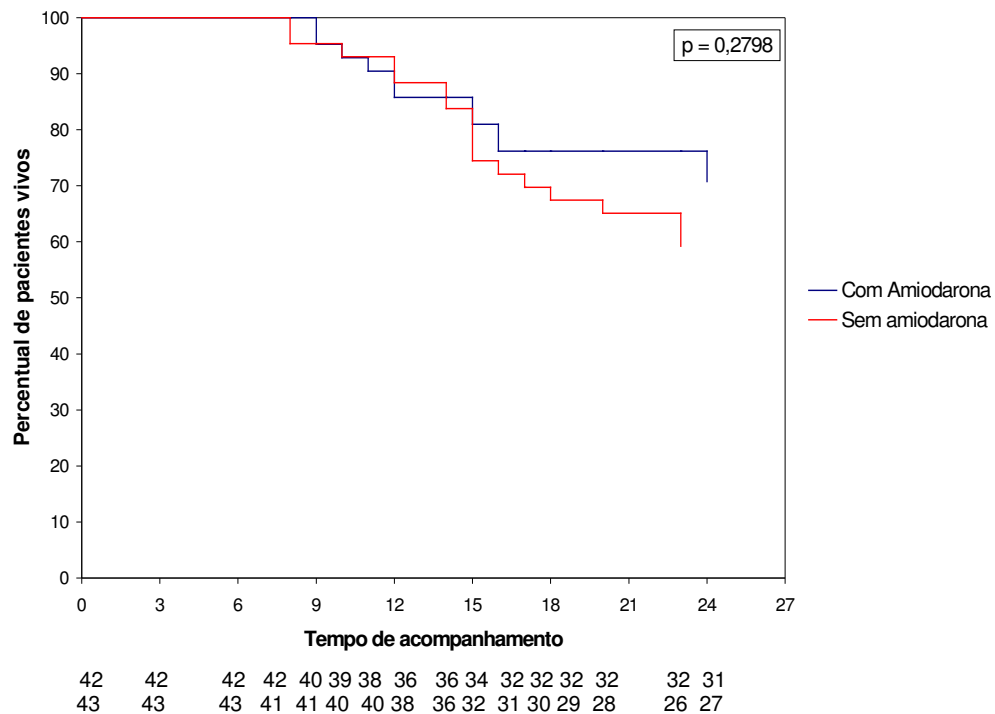


Figura 43 - Curva de sobrevivência estimada (Kaplan-Meier)

NOTA: O valor de p no gráfico refere-se ao teste de *Logrank*

5 Discussão

5 Discussão

Os resultados do presente estudo mostraram que nos pacientes sob tratamento otimizado da ICC, a inclusão da amiodarona não influenciou a incidência e prevalência das arritmias ventriculares. O emprego desse antiarrítmico não influenciou a ocorrência de arritmia ventricular sintomática. Este achado tem relevância clínica, considerando a prática habitual de se incluir a amiodarona como forma de prevenir a morte súbita relacionada com a arritmia ventricular.

É conhecida a alta prevalência da arritmia ventricular na população de pacientes com ICC⁴⁴ e tanto quanto 50% desses pacientes podem morrer subitamente, como assinalado por Kannel⁷.

A amiodarona é, ainda hoje, especialmente no Brasil, a única substância antiarrítmica que pode ser utilizada nos pacientes com ICC, pelo baixo potencial de uma ação pró-arrítmica e por não ter ação inotrópica negativa¹³. Provavelmente, por essas propriedades, é também o único antiarrítmico que tem sido considerado como capaz de suprimir a arritmia ventricular e aumentar a sobrevida dos pacientes com ICC. Todavia, na maioria das publicações^{11,12,13} não se tem a certeza do real papel da amiodarona, porque, geralmente, os estudos não incluíram pacientes sob tratamento otimizado e não são estudos comparativos¹³.

Dois grandes estudos (*GESICA*¹⁴ e o *CHF-STAT*¹⁵) abordaram a questão do tratamento da arritmia ventricular na ICC, utilizando a amiodarona e mostraram resultados conflitantes, além de terem sido desenhados e desenvolvidos numa época em que ainda não era prática regular o tratamento da ICC com a utilização combinada de IECA, betabloqueadores e espirolactona. O *GESICA*¹⁴ mostrou melhora da sobrevida com a amiodarona, embora essa melhora não estivesse relacionada com a melhora da arritmia ventricular, mas, provavelmente, relacionada com outras ações farmacológicas do medicamento (ações vasodilatadora, antifibrilatória, betabloqueadora, baixo potencial pró-arrítmico, entre outras). Outro aspecto a ressaltar, foi que a população desse estudo constituiu-se, predominantemente, de pacientes com cardiomiopatia dilatada, incluindo um percentual importante de chagásicos. A dose utilizada da amiodarona foi diferente daquela utilizada no *CHF-STAT*¹⁵. Já este último estudo teve uma população

predominante de cardiopatia isquêmica e não mostrou melhora da sobrevida com a utilização da amiodarona. Houve uma tendência à melhora da sobrevida no subgrupo de pacientes com cardiomiopatia dilatada e, também, a melhora observada da sobrevida não teve relação com o efeito antiarrítmico. Outra diferença importante do *CHF-STAT* com relação ao *GESICA* é que o primeiro foi conduzido com uma dose maior de amiodarona.

Considerando que a literatura brasileira é escassa no assunto, o presente estudo analisou prospectivamente uma população de pacientes com ICC sob tratamento otimizado, com a constituição de dois grupos de pacientes (COM e SEM amiodarona), que tinham características gerais muito similares.

A população do presente estudo foi constituída de pacientes com cardiomiopatas dilatada, isquêmica e chagásica em proporções muito semelhantes nos dois grupos.

Para minimizar a interferência dos efeitos da posologia da amiodarona nos desfechos clínicos, utilizamos a dose de manutenção de 400 mg/dia, por ser aquela considerada como a mais adequada para garantir a eficácia.

A grande discussão que persiste ainda hoje sobre o papel da inclusão da amiodarona no tratamento da arritmia ventricular na ICC reside em fatos conhecidos desde que esta síndrome passou a ser reconhecida e tratada como um distúrbio (desequilíbrio) neuro-hormonal⁵⁹. Esse conhecimento da fisiopatologia fez com que os betabloqueadores e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) passassem a constituir a pedra angular no tratamento da ICC, constituindo-se na base do que chamamos de tratamento otimizado. Desde os primeiros estudos¹⁶⁻²¹ com os IECA e, notadamente, aqueles utilizando os betabloqueadores, começaram a surgir evidências de uma melhora da qualidade de vida, diminuição das internações hospitalares e o aumento da sobrevida dos pacientes que utilizam esta abordagem.

Paralelamente, ficava patente que esta melhora da sobrevida era acompanhada de melhora da arritmia ventricular e, o que era claro, sem a utilização de fármacos com efeito antiarrítmico primário. Por outro lado, o efeito desfavorável dos antiarrítmicos na ICC já fora levantado pelo estudo *CAST*^{9,10}, tendo ficado postulado, a partir daí, que as drogas antiarrítmicas do grupo I da classificação de Vaughan-Williams aumentavam a mortalidade, tanto por um efeito pró-arrítmico intrínseco,

como pelo seu efeito inotrópico negativo. É reconhecido que algumas outras substâncias, como os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), têm efeito negativo sobre a mortalidade na ICC²⁴. Apesar de desaconselhada, esta ainda é uma prática freqüente, notadamente nos pacientes com cardiopatia isquêmica. Não foi incluído no presente estudo nenhum paciente que, à admissão no estudo, estivesse utilizando antiarrítmico ou BCC.

A utilização da terapêutica otimizada da ICC, não apenas no Brasil, tem sido freqüentemente subutilizada, sob o argumento de que os pacientes, notadamente aqueles em CF III e IV da *NYHA*, não tolerariam as doses preconizadas dos medicamentos⁶². Os pacientes mais graves são, exatamente, aqueles que não recebem os medicamentos nas doses sugeridas pelas diretrizes para o tratamento da ICC. Para ter a certeza de que a condução do tratamento estaria de acordo com o protocolo do estudo, não incluímos, nesta população, nenhum paciente acompanhado, regularmente, por médico não ligado ao serviço, além deste investigador, já que numa situação grave como a ICC, em que a arritmia ventricular está presente na imensa maioria dos casos, muitos deles poderiam ter a terapêutica alterada ou descontinuada, muitas vezes de maneira desnecessária. Esta atitude tem um aspecto essencial em um estudo que procura analisar o comportamento da arritmia ventricular em pacientes com ICC. A partir de observações com pacientes monitorizados pelo Holter, já se demonstrou que a retirada abrupta do betabloqueador expõe o paciente (não somente com ICC) a uma situação de risco adicional. A suspensão abrupta do bloqueio beta-adrenérgico e o aumento do tônus vagal⁶⁴ influenciam a variabilidade da freqüência cardíaca e predisõem ao aumento de arritmias ventriculares⁶⁵.

Os IECA são fármacos de eficácia estabelecida na ICC e as diretrizes os recomendam como de primeira escolha para a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona³⁵⁻³⁸. Considerando que não há diferença, do ponto de vista da resposta terapêutica entre os IECA disponíveis, neste estudo, utilizamos o enalapril, pela sua eficácia estabelecida, e por ser o IECA disponibilizado para os pacientes do estudo, quando eles não podiam adquiri-lo, por dificuldades econômicas.

Estudos como o *SOLVD*²⁰ e o *CONSENSUS*²¹ que utilizaram o enalapril, mostraram diminuição da mortalidade total, o que foi confirmado, posteriormente, com a utilização de outros IECA. No presente estudo, o enalapril foi utilizado na dose média preconizada de 20 mg/dia.

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) bloqueiam os efeitos deletérios da angiotensina II ao nível dos receptores celulares e tem, portanto, um mecanismo de ação diferente dos IECA. Os BRA são considerados equivalentes aos IECA, mas não são superiores⁴³. O losartan foi o BRA utilizado para aqueles pacientes que não toleraram o IECA, na dose de 50-100 mg/dia.

Como já assinalado por Packer¹⁸, e em nosso meio por Bocchi¹⁹, Albanesi Filho², Barretto⁴, a utilização do carvedilol tem um claro benefício no paciente com ICC. Todavia, em diferentes publicações, até 70% dos pacientes com ICC, notadamente os pacientes mais graves, deixam de receber este betabloqueador ou não o fazem nas doses preconizadas pelas diretrizes, sob o argumento da intolerância⁶². Embora estudos controlados já tenham demonstrado o mesmo efeito benéfico de outros betabloqueadores como o metoprolol¹⁶ e bisoprolol¹⁷, utilizou-se neste estudo, o carvedilol, já que a literatura pertinente assinala um perfil adequado desta substância, mesmo para o paciente com acentuada disfunção ventricular⁶⁰. Após a compensação da ICC, os pacientes deste estudo receberam o carvedilol na dose inicial de 3,125 mg/dia em duas tomadas e, quinzenalmente, a dose foi titulada até alcançar 50mg/dia, que é a dose preconizada nas diretrizes. Quando, à admissão, o paciente estava fazendo uso de um outro betabloqueador, optamos pela mudança para o carvedilol, não apenas em função das evidências favoráveis ao seu uso para o manuseio da ICC⁶¹, mas também para manter a homogeneidade do estudo.

É sabido que níveis elevados de renina e angiotensina estimulam a secreção de aldosterona. Níveis elevados deste hormônio levam à retenção de sódio, perda de potássio e magnésio, aumento do estímulo simpático e diminuição do estímulo parassimpático, além de promover a remodelação cardíaca e vascular pelo aumento da síntese de colágeno e subsequente fibrose. A espironolactona, um antagonista da aldosterona, mostrou-se capaz de reduzir o risco de morte e hospitalizações na ICC, segundo o estudo *RALES*²² e é recomendada pelas diretrizes para o tratamento de pacientes em CF III e IV. Embora sem evidências para o seu uso em pacientes em

CF II, e considerando que não há evidências de um efeito desfavorável, optamos por prescrever este fármaco, na dose de 25 mg/dia, para todos os pacientes do presente estudo.

Os antagonistas neuro-hormonais têm demonstrado prolongar a sobrevida em pacientes com ICC, enquanto o papel de fármacos, como os diuréticos e o digital, têm tido a sua utilização revista no moderno manejo desta condição clínica.

A experiência clínica com os diuréticos tem nos mostrado que esses agentes melhoram os sintomas congestivos, reduzindo o edema, aumentando a capacidade de exercício e reduzindo hospitalizações. Não existem estudos clínicos aleatorizados, utilizando diuréticos, para garantir seus benefícios sobre mortalidade⁶³. Como a maioria dos pacientes deste estudo estava em CF III e IV, à admissão, em que os diuréticos de alça são mais eficientes que os tiazídicos, todos receberam a furosemida nas doses suficientes para tratar os sintomas de congestão sistêmica e/ou pulmonar. Os tiazídicos foram utilizados em associação à furosemida nos casos de ICC com edema persistente, com a monitorização dos níveis séricos de potássio e da função renal.

Os efeitos da digoxina sobre a mortalidade e hospitalizações nos pacientes com ICC foram avaliados no estudo *DIG*⁴², quando se demonstrou que embora o digital não tenha contribuído para o aumento da sobrevida, ele melhora a fração de ejeção ventricular, é útil no alívio dos sintomas, melhora a tolerância ao exercício e diminui a frequência de hospitalizações. No presente estudo, utilizou-se o digital em todo paciente com ICC, que estava em classe funcional II a IV e que persistiu sintomático, apesar da terapia com IECA e diurético. Teve-se em consideração que o valor do digital na terapêutica de pacientes com ICC e FA está estabelecido; porém, sua eficácia em pacientes em ritmo sinusal continua sendo objeto de debates e controvérsias⁶⁶.

A dose do digital utilizada neste estudo foi 0,125 a 0,25 mg/dia, embora sem controle do nível sérico, tivemos o cuidado de manter estas doses que, reconhecidamente, tem a capacidade de inibir a atividade neuro-hormonal, com mínimos efeitos adversos. Essa assertiva foi considerada relevante no presente estudo, já que é reconhecido que a incidência de arritmias induzidas pela digoxina

pode variar de 10 a 50%, dependendo da maior concentração sérica do medicamento⁶⁹.

Exatamente por considerar uma possível influência da medicação usada pelo paciente, quanto aos desfechos clínicos, analisamos, em particular, o uso prévio do digital, do betabloqueador e do IECA, não tendo sido detectada diferença significativa nos dois grupos, à admissão no estudo.

Nos últimos anos, uma outra forma de abordagem não farmacológica da ICC, a terapia de ressincronização cardíaca, com o emprego de marcapasso, associada ou não ao uso do CDI, tem trazido uma grande contribuição ao tratamento dos pacientes com ICC grave, CF III e IV^{36,37,53}. Os ensaios clínicos envolvendo a ressincronização ventricular tem mostrado que, paralelamente com a melhora dos parâmetros hemodinâmicos que avaliam a função ventricular, tem sido observada a redução importante de todas as formas de arritmia ventricular³⁴⁻³⁷. Esta constatação aponta para um fato já documentado, mas não completamente elucidado, de que a arritmia ventricular talvez seja muito mais a expressão da gravidade da ICC e da disfunção ventricular subjacente e que a melhora desta, conduz à melhora da arritmia^{46,47,50}. Por considerar que pacientes submetidos à ressincronização ventricular poderiam ter o comportamento da arritmia ventricular modificado em função desta modalidade terapêutica, optamos por não incluir nesta amostra pacientes portadores deste dispositivo.

Uma série de publicações, em nosso meio, como a de Mady⁵⁴, já documentava, que pacientes (no caso, chagásicos) em CF III e IV (*NYHA*), e com FE < 30% tem uma sobrevida muito baixa. Os trabalhos de Laranja⁵⁵, De Paola⁵⁶ e Rassi Jr.⁵⁷, estudando populações de pacientes chagásicos, apontavam para o mau prognóstico relacionado com a presença de arritmia ventricular, BAV e FA nesses pacientes, embora não analisassem, especificamente, pacientes com ICC e, muito menos, sob tratamento otimizado. Rassi Jr.⁵⁷ demonstrou que a associação de TVNS e disfunção ventricular estão relacionados a um prognóstico reservado, quando comparado com os pacientes com somente um dos achados. Mais recentemente, Rassi Jr., em sua tese de doutoramento também demonstrou que a presença de TVNS ao Holter, em uma população de 424 pacientes chagásicos, acompanhados ambulatorialmente por um longo período mostrou-se uma variável independente associada com maior risco

de mortalidade⁵⁸. O seu trabalho incluiu pacientes sintomáticos e assintomáticos. Esse mesmo achado já foi documentado, tanto no Brasil, como em publicações estrangeiras, para pacientes com outras formas de cardiomiopatia (dilatada e isquêmica).

Quando se analisa a arritmia ventricular nos dois grupos, à admissão no presente estudo, observou-se uma diferença estatisticamente significativa, somente no que diz respeito ao número de pares de ESV, que foi maior no grupo com amiodarona. Esse achado nos levou a refletir se os pacientes deste grupo já não seriam mais graves, à admissão, e isso poderia ter influência quanto aos desfechos clínicos. Quando analisamos este dado, ao término do estudo, notamos que esta diferença não se manteve entre os grupos, tendo sido observada melhora significativa deste parâmetro ($p=0,006$), apenas no grupo SEM amiodarona.

Adicionalmente, esse achado não teve relação com o número de episódios de TVNS nos dois grupos (que foi semelhante), e é reconhecido na literatura, que o comportamento das TVNS é que é o marcador independente relacionado com um desfecho clínico pior (ocorrência de TVS e morte súbita)^{46, 47,57,58}.

Observou-se diminuição relativa do número de TVNS, quando se compara os dados, à admissão e ao término do estudo, em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles. Um fato que surgiu dessa observação foi que, particularmente, no grupo SEM amiodarona houve, ao término do estudo, diminuição significativa do número de TVNS, quando comparado com o mesmo dado à admissão. Esse fato não foi observado no grupo COM amiodarona. Com base nos dados do presente estudo e, levando-se em consideração o número de episódios de TVNS/24h, não se pode atribuir à amiodarona uma influência favorável, significativa, no comportamento da arritmia, no presente estudo. Pode-se postular, por outro lado, respaldado nos mesmos dados, que o tratamento otimizado da ICC tem um efeito favorável na redução da arritmia ventricular.

Na população estudada ocorreu um percentual similar de pacientes com FA/flutter, como também de portadores de marcapasso. É reconhecido que a presença de FA/flutter confere aos pacientes com ICC um prognóstico pior. Não encontramos diferença significativa, quanto aos desfechos clínicos, quando

analisamos esses pacientes e esse achado deve ser visto com a necessária cautela, já que foi pequeno o número desses indivíduos na amostra.

Quanto ao comportamento da CF, esse estudo mostrou a melhora significativa da CF na população como um todo e o achado pode ser atribuído ao efeito do tratamento otimizado da ICC. Observe-se que ao término do estudo houve melhora da CF, quando comparada com a admissão, em ambos os grupos ($p=0,042$ no grupo SEM amiodarona e $p=0,001$ no grupo COM amiodarona). Ao término da observação, seis pacientes estavam em CF I (dois ou 4,8% no grupo COM amiodarona e quatro (9,3%) pacientes no grupo SEM amiodarona), 39 pacientes estavam em CF II (22 ou 52,4% e 17 ou 39,5% pacientes, respectivamente), 15 pacientes em CF III (oito ou 19,0% e sete ou 16,3%, respectivamente) e 25 pacientes (10 ou 29,8% e 15 ou 34,9%, respectivamente) em CF IV. Quando procuramos analisar a resposta da CF e o efeito do tratamento sobre a arritmia ventricular, somente no grupo SEM amiodarona observou-se diminuição significativa do número de TVNS ($p=0,034$), enquanto no grupo COM amiodarona essa diferença não alcançou significância estatística ($p=0,280$). Os dados desse estudo mostraram que houve melhora da CF, igualmente, no grupo COM amiodarona, em discordância com o seu potencial efeito sobre o comportamento da arritmia ventricular. Assim, pode-se postular que a melhora da CF é fruto do benefício do tratamento otimizado e que a amiodarona pode estar contribuindo para esta melhora, não por sua ação antiarrítmica, mas por outras propriedades desse fármaco.

Além da análise do comportamento da CF, precisava-se de uma outra forma de avaliação da resposta clínica que fornecesse informações sobre a qualidade de vida dos pacientes incluídos no estudo. A escolha do teste de caminhada de seis minutos deveu-se ao fato de que uma série de publicações demonstra que esse teste tem valor prognóstico, como preditor independente de mortalidade e hospitalização por ICC e guarda boa correlação entre a distância caminhada em seis minutos, a FE e o consumo de oxigênio de pico^{44,45}. Esse exame é uma forma de avaliação funcional do paciente com ICC, que procura analisar os gastos energéticos para a maior parte das atividades cotidianas. Na nossa casuística mostrou-se um método simples, de fácil aceitação pelo paciente, com boa reprodutibilidade e houve boa correlação entre a distância caminhada e o grau de comprometimento funcional. Observamos uma

melhora da performance física nos dois grupos ($p < 0,001$ para ambos), sem diferença entre eles, achado este concordante com a melhora da CF.

O ecocardiograma tem se mostrado como um exame complementar de essencial importância na avaliação inicial e acompanhamento de pacientes com ICC por ser amplamente disponível e não-invasivo. Todas as diretrizes³⁸⁻⁴⁰ recomendam a ecocardiografia por considerar que o método permite avaliar a morfologia, função e as condições hemodinâmicas dos pacientes, permitindo, não só, maior acurácia no diagnóstico da cardiopatia subjacente, na avaliação de risco e prognóstico, como é importante auxiliar no acompanhamento terapêutico⁶⁸. O uso das medidas hemodinâmicas não invasivas obtidas por meio do Doppler apresenta acurácia adequada. A FE é o índice da função contrátil mais empregado na prática clínica, havendo uma relação inversa entre a FE e a mortalidade, principalmente quando esta é menor que 20%⁶⁸. Neste estudo, a FE, associada ao diâmetro diastólico final do VE, foram os parâmetros utilizados para o acompanhamento ecocardiográfico dos pacientes. Quando comparamos os dados à admissão e ao término do estudo, não observamos diferença significativa quanto a estes dois parâmetros, tanto entre os grupos, como dentro de cada um deles. Esse resultado concorda com os dados da literatura, em que avaliações seriadas da FE podem ser empregadas no seguimento dos pacientes, mas a correspondência dessas medidas com a estimativa da sobrevida é limitada⁶⁹.

Não houve, no presente estudo, diferença estatisticamente significativa, quanto ao número de internações hospitalares entre os dois grupos ($p = 0,917$), mas foi observado um maior número de internações por arritmia ($p = 0,049$), no grupo COM amiodarona, o que foi concordante com o maior número de TVS neste grupo. O fato de terem sido observadas mais internações no grupo COM amiodarona, não nos permite generalizar sobre uma possível ação negativa deste fármaco já que o número de pacientes da amostra é um fator limitante. Quando analisamos o número de internações hospitalares por piora da ICC, não foi observada diferença significativa entre os dois grupos. O achado de que a piora da ICC e o conseqüente maior número de internações não ter guardado relação com o comportamento da arritmia ventricular fez-nos concluir que a inclusão da amiodarona não influenciou favoravelmente o número de internações hospitalares.

A utilização da amiodarona, em tratamento prolongado, pela necessidade do acompanhamento clínico e laboratorial da sua ação e dos seus efeitos colaterais, eleva os custos do tratamento da ICC. Essa avaliação não foi objeto do presente trabalho, e conquanto não tenhamos tido efeitos colaterais que justificassem a suspensão da amiodarona no subgrupo que a utilizou, é possível que no seguimento dos pacientes, venhamos a observá-los. Isso nos leva a inferir que, se a amiodarona não influenciou o comportamento da arritmia ventricular, como observado neste material – ou pelo menos não o fez de maneira significativa em relação ao grupo que não a utilizou –, a sua inclusão rotineira como parte do tratamento, poderá estar aumentando o custo já elevado deste tratamento, com um potencial efeito desfavorável quanto às internações hospitalares.

Na presente casuística, ocorreram 27 óbitos (31,78% da amostra) entre os 85 pacientes que tiveram acompanhamento completo, o que confirma o fato de que a ICC, independente da cardiopatia subjacente e a despeito dos avanços obtidos com o tratamento otimizado, continua sendo doença muito grave, com alta mortalidade. Quando analisamos a sobrevida (Figura 41) constatamos, embora sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,2798$), que houve percentual menor de mortes no grupo COM amiodarona. Este achado não pode ser atribuído a um efeito favorável do fármaco sobre o comportamento da arritmia ventricular, já que foi observada melhora da arritmia em ambos os grupos e, ainda, somente no grupo SEM amiodarona observamos diminuição estatisticamente significativa do número de TVNS, ao término da observação.

Os nove pacientes que foram retirados da análise comparativa, depois da fase de otimização do tratamento, por algum tipo de intolerância medicamentosa, e que também foram acompanhados, evoluíram para o óbito num prazo médio de 12 meses. Esses pacientes foram mais frequentemente internados e tiveram, em média, permanência hospitalar mais prolongada quando comparados com os pacientes que completaram o seguimento. Sete deles faleceram por piora da ICC. Dos outros dois pacientes deste conjunto, um deles teve morte súbita, em casa, e estava, à época em CF IV. Outro paciente também em CF IV, teve morte não testemunhada, admitida como morte súbita. A má evolução desses nove pacientes era fato clínico esperado,

já que a própria condição de intolerância à terapêutica otimizada, cujos resultados benéficos já estão comprovados, já os colocava num subgrupo de prognóstico pior.

Em resumo, os nossos resultados mostraram que em dois grupos muito semelhantes de pacientes com ICC, quanto às suas características demográficas e clínicas, no início da observação, não observamos influência da inclusão da amiodarona, quanto à incidência e prevalência da arritmia ventricular. Houve melhora da CF de forma semelhante nos dois grupos, sendo também semelhante nos dois grupos, a melhora da performance física, traduzida pela aumento da distância caminhada. Quanto à arritmia ventricular, à admissão, somente a presença de pares de ESV foi significativamente mais frequente no grupo com amiodarona e este fato não teve significância prognóstica, quando se analisa o mesmo dado ao término do estudo. Nesse material foi observada uma diminuição significativa da arritmia ventricular, dentro de cada grupo, mas sem diferença entre eles. Observou-se diminuição de forma mais significativa no número de TVNS no grupo SEM amiodarona. Ocorreram mais TVS no grupo COM amiodarona, que foi também onde se observou maior número de internações hospitalares. Houve tendência a maior número de internações hospitalares por piora da ICC no grupo SEM amiodarona. A mortalidade foi semelhante nos dois grupos.

Os resultados do presente estudo vêm destacar e confirmar a importância do tratamento otimizado na melhora da morbidade (traduzida aqui pela CF e teste de caminhada) e na sobrevida dos pacientes com ICC. A melhora da arritmia ventricular também pode ser creditada ao benefício desse tratamento otimizado e, se há uma ação complementar favorável da amiodarona, não se pode atribuí-la ao seu potencial efeito antiarrítmico. Tem-se de postular que um potencial efeito benéfico desse fármaco no paciente com ICC deva ser creditado às suas outras propriedades farmacológicas.

Finalmente, é importante tecermos algumas considerações sobre as limitações do presente estudo. Assim, o tamanho da amostra é um fator limitante para qualquer conclusão quando o assunto é a ICC. A ausência de uma influência favorável da amiodarona neste grupo de pacientes com ICC, no tocante à arritmia ventricular, é um fato que emerge do presente estudo e enfatiza que a melhora do curso evolutivo desta síndrome clínica está relacionada à melhora da função ventricular. Este estudo

também aponta para o fato de que a arritmia ventricular, provavelmente, seja a tradução da disfunção ventricular subjacente e que, embora possa ser mais ou menos expressiva num paciente individual, não temos, até o momento, dados para recomendar a inclusão da amiodarona ao tratamento otimizado.

Dois desfechos clínicos essenciais na análise do presente estudo, quais sejam, mortalidade e número de internações hospitalares devem ser vistos com a devida cautela. Precisa-se de casuísticas maiores para se tirar conclusões válidas para toda a população de pacientes com ICC. Certamente estudos maiores são necessárias para uma conclusão definitiva.

O fato deste estudo ter sido conduzido numa única instituição e por um único investigador, embora possa ser uma limitação, foi condição que se impôs, e realça as dificuldades para se conduzir o tratamento de pacientes muito graves. A maioria dos pacientes desta casuística estavam em ICC, classes III e IV (NYHA) e, conseqüentemente, por serem muito sintomáticos, com freqüência, procuram os serviços de emergência, onde poderiam ter alterada a sua medicação (frequentemente de maneira desnecessária), com a conseqüente dificuldade de se manterem sob um mesmo protocolo de tratamento. Um outro fator que nos fez restringir a condução dos casos a um único investigador foi a preocupação de que a alteração da prescrição (suspensão abrupta do betabloqueador, por exemplo), pudesse introduzir um viés importante, por propiciar o aparecimento ou agravamento da arritmia ventricular.

6 Conclusões

6 Conclusões

1. A inclusão da amiodarona em pacientes sob tratamento clínico otimizado da ICC não influenciou a ocorrência de arritmia ventricular.

2. A inclusão da amiodarona não influenciou:
 - a melhora observada da classe funcional e do desempenho físico, que são resultados atribuídos aos efeitos favoráveis do tratamento otimizado;
 - os índices de função ventricular avaliados pelo ecocardiograma;
 - o número de internações hospitalares, que foi semelhante nos dois grupos, nem essas internações mostraram relação com o comportamento da arritmia ventricular;
 - os óbitos ocorridos, que em sua maioria estiveram relacionados à piora da ICC e esta piora não esteve relacionada ao comportamento da arritmia ventricular.

7 Referências Bibliográficas

7 Referências bibliográficas

1. Thom TJ, Kannel WB. Incidence, prevalence, and mortality of cardiovascular diseases in the United States. In: Alexander RW, S chlant RC, Fuster V, editores. *Hurt's The Heart*. 9th ed. New York: McGraw Hill; 1998:3-17.
2. Albanesi Filho FM. Insuficiência cardíaca no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71(4):561-2.
3. Cohn JN, Bristow MR, Chien KR et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Special emphasis panel on heart failure research. *Circulation*. 1997;95:766-70.
4. Barretto ACP, Nobre MRC, Wajngarten M et al. Insuficiência cardíaca em grande hospital terciário de São Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71:15-20.
5. Lessa I. Perfil das doenças cardiovasculares no Brasil. In: Mion D, Nobre F, organizadores. *Risco cardiovascular global*. São Paulo: Lemos Editorial; 1999:15-30.
6. Mason JW. A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med*. 1993;329:445-51.
7. Kannel WB, Plehn JF, Lupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J*. 1988;115:869-75.
8. Mitchel LB. Drug therapy of sustained ventricular tachyarrhythmias. Is there still a role? *Cardiol Clin*. 2000;18(2):357-73.
9. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;321:406-12.
10. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327:227-33.
11. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylatic amiodarone

- on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6,500 patients in randomized trials. *Lancet*. 1997;350:1417-24.
12. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R et al. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. *Lancet*. 1997;349:675-82.
 13. Julian DG, Camm AJ, Frangin G et al. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet*. 1997;349:667-74.
 14. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO et al. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina. Randomized trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet*. 1994;344:493-8.
 15. Singh SN, Fletch RD, Fisher SG et al., for the Survival Trial of antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med*. 1995;333:77-88.
 16. MERIT-HF STUDY GROUP. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
 17. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
 18. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
 19. Bocchi EA, Bacal F, Bellotti G e cols. Efeitos do carvedilol (bloqueador B1,B2,A1) na insuficiência cardíaca refratária. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71:169-73.
 20. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
 21. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-35.
 22. The SAVE Investigators. Effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction and myocardial infarction: results of the survival and

- ventricular enlargement trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
23. The AIRE Investigators. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study. *Lancet.* 1993;52:821-8.
 24. The RALES Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
 25. Cleland JG; Chattopadhyay S; Khand A et al. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2002;7(3):229-42.
 26. Singh BN. Significance and control of cardiac arrhythmias in patients with congestive cardiac failure. *Heart Fail Rev.* 2002;7(3):285-300.
 27. Martins WA, Villacorta H, Mady C. Por que ainda se utilizam antagonistas do cálcio na insuficiência cardíaca na era dos sensibilizadores do cálcio?. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75:253-7.
 28. Kawai K, Takaoka H, Hata K et al. Prevalence, predictors, and prognosis of reversal of maladaptive remodeling with intensive medical therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999;84:671-6.
 29. Barry Levine T, Levine AB, Keteveian SJ et al. Reverse remodeling in heart failure with intensification of vasodilator therapy. *Clin Cardiol.* 1997;20:697-702.
 30. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N et al. Cardiac remodeling. Concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:569-82.
 31. Willenheimer R. Left ventricular remodeling and dysfunction. Can the process be prevented? *Int J Cardiol.* 2000;72:143-50.
 32. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *PACE.* 1994;17(11):1974-9.
 33. Galvão Fº SS, Vasconcelos JTM, Barcelos CB et al. Ressincronização ventricular através de estimulação cardíaca biventricular no tratamento da insuficiência cardíaca refratária da miocardiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78:39-44.
 34. Martinelli M, Pedrosa A, Costa R et al. Biventricular pacing improves clinical behavior and reduces prevalence of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78:110-3.
 35. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art. *Circulation.* 2004;39:2026-33.

36. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2685-94.
37. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA et al., for the comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
38. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001; 22:1527-60.
39. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):2101-13.
40. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(supl IV):1-30.
41. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(supl V):1-50).
42. The Digitalis Investigators Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525-33.
43. ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure; randomized trial – the Losartan Heart Failure Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-7.
44. Bittner V; Weiner DH; Yussuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA*. 1993;270:1702-7.
45. Guimarães GV; Bellotti G, Bacal F et al. Pode o teste ergoespirométrico de caminhada de 6 minutos ser representativo das atividades habituais de pacientes com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78:553-6.
46. Cleland JG; Chattopadhyay S; Khand A et al. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2002;7(3):229-42.
47. Singh BN. Significance and control of cardiac arrhythmias in patients with congestive cardiac failure. *Heart Fail Rev*. 2002;7(3):285-300.
48. Ishikakawa K; Kimura A; Taniwa T et al. Modification of treatment strategies over a period of 14 years has markedly reduced cardiac events among post-myocardial

- infarction patients. *Circ J.* 2002 Oct;66(10):881-5.
49. Estes NA; Weinstock J; Wang PJ et al. Use of antiarrhythmics and implantable cardioverter-defibrillators in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;91(6A):45-52.
50. Ball TA; Kerns JW; Nashelsky J. Do antiarrhythmics prevent sudden death in patients with heart failure? *J Fam Pract.* 2003;52(9):719-21.
51. Aronson D; Burger AJ. Concomitant beta-blocker therapy is associated with a lower occurrence of ventricular arrhythmias in patients with decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2002;8(2):79-85.
52. Nacarella F; Naccarelli GV; Maranga SS et al. Do ACE inhibitors or angiotensin II antagonists reduce total mortality and arrhythmic mortality? A critical review of controlled clinical trials. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17(1):6-18.
53. Prystowsky EN. A guide to device selection: cardiac resynchronization therapy alone or in combination with an implantable cardioverter defibrillator. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 2:47-54.
54. Mady C; Cardoso RHA; Pereira Barretto et al. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90:3098-102.
55. Laranja F.S; Dias E; Nóbrega G; Miranda A. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation.* 1956;14:1035-59.
56. De Paola AA; Gomes JA; Terzian AB et al. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Br Heart J.* 1995;74:293-5.
57. Rassi JR A; Waktare J.E.P; Rassi, S.G et al. Chagas' heart disease: long term prognostic significance of nonsustained ventricular tachycardia and left ventricular dysfunction. *PACE.* 1999 (abstract); 22(part II): 862.
58. Rassi JR A. *Fatores prognósticos na cardiopatia chagásica crônica*[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.
59. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol.* 1993;71:3C-11C.
60. Packer M, Coats AJS, Fowler MB et al. The Carvedilol Prospective Randomized

- Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS). Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
61. Di Leonarda A, Poole-Wilson PA, Skene A et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
62. Cleland JGF, Cohen-Solal A, Aguillar JC et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT) of heart failure programme): an international survey. *Lancet*. 2002;360:1631-9.
63. Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF et al. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1994;73(12):881-6.
64. Tygesen H, Andersson B, Di Leonarda A et al. Potential risk of beta-blockade withdrawal in congestive heart failure due to abrupt autonomic changes. *Int J Cardiol*. 1999;68:171-7.
65. Aronson D, Burguer AJ. Concomitant beta-blocker therapy is associated with a lower occurrence of ventricular arrhythmias in patients with decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:79-85.
66. Christian HA. Digitalis effects in chronic cardiac cases with regular rhythm in contrast to auricular fibrillation. *Med Clin North Am*. 1992;5:117-9.
67. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289(7):871-8.
68. Florea VG, Henein MY, Anker SD et al. Prognostic value of changes over time in exercise capacity and echocardiographic measurements in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21(2):146-153.
69. Gradman A, Deedwania P, Cody R et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin study group. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(3):564-570.