

## Efeito Favorável da Terapia Farmacológica Otimizada da Insuficiência Cardíaca sobre as Arritmias Ventriculares

*Favorable Effects of the Optimized Drug Treatment of Heart Failure on Ventricular Arrhythmias*

Epotamenides Maria Good God<sup>1</sup>, Maria da Consolação V. Moreira<sup>2</sup>, Antonio Carlos Pereira Barretto<sup>3</sup>

Hospital Vera Cruz, Belo Horizonte, MG<sup>1</sup>; Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG<sup>2</sup>; Instituto do Coração da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP<sup>3</sup> - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Os eventos arrítmicos ventriculares têm forte impacto na mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca. O benefício do tratamento farmacológico otimizado da insuficiência cardíaca na redução da arritmia ventricular não foi ainda muito bem documentado.

**Objetivo:** Análise dos efeitos do tratamento farmacológico otimizado da insuficiência cardíaca sobre a arritmia ventricular.

**Métodos:** Estudo clínico com desenho não aleatorizado, envolvendo 85 pacientes consecutivos (coorte aberta), não selecionados, idade média de  $63,8 \pm 12,2$  anos, 42 homens, 43 mulheres, com diagnóstico de insuficiência cardíaca, classes funcionais II a IV (NYHA - New York Heart Association), FE (fração de ejeção)  $\leq 0,40$ , que após otimização do tratamento foram acompanhados de janeiro de 2002 a maio de 2004, quanto ao comportamento da arritmia ventricular, à admissão e ao término do estudo.

**Resultados:** No início do estudo 60% dos pacientes apresentaram mais de 1000 extra-sístoles ventriculares/24h, 100% pares e 100% taquicardia ventricular não sustentada (TVNS). Num seguimento que variou de 8 a 27 meses ( $20,0 + 4,8$  meses) observou-se redução significativa do número total de extra-sístoles ventriculares/24h, do número de pares e do número de episódios de taquicardia ventricular não sustentada ( $p < 0,05$ ). Observou-se também melhora da classe funcional e do desempenho ao teste de caminhada de seis minutos. Em relação à fase anterior à inclusão no estudo observou-se diminuição das internações hospitalares (4,8 hospitalizações/paciente/ano e ao término do estudo 2,7 hospitalizações/paciente/ano) ( $p < 0,005$ ).

**Conclusão:** O tratamento otimizado da insuficiência cardíaca diminuiu a ocorrência de arritmias ventriculares. A melhora da classe funcional, do desempenho físico e do número de hospitalizações podem ser atribuídas ao tratamento otimizado. (Arq Bras Cardiol 2008;91(6):395-401)

**Palavras-chave:** insuficiência cardíaca/terapia, arritmias cardíacas

### Summary

**Background:** Ventricular arrhythmic events have a strong impact on the mortality of patients with heart failure. The benefits of the optimized drug treatment of heart failure in reducing ventricular arrhythmia have not been well documented yet.

**Objective:** To analyze the effects of the optimized drug treatment of heart failure on ventricular arrhythmia.

**Methods:** This is a clinical study with a non-randomized design of 85 consecutive (open cohort) non-selected patients, with a mean age of  $63.8 \pm 12.2$  years; 42 were males and 43 were females. All patients had a diagnosis of heart failure (HF), NYHA Functional Class II to IV, EF  $\leq 0.40$  and, after treatment optimization, they were followed from January 2002 to May 2004, regarding the ventricular arrhythmia behavior, at admission and at the end of the study.

**Results:** At the start of the study, 60% of patients presented more than 1,000 ventricular extrasystoles in 24 hours, 100% pairs and 100% nonsustained ventricular tachycardia (NSVT). During a follow-up period of 8 to 27 months ( $20.0 + 4.8$  months) a significant decrease in the total number of ventricular extrasystoles/24 hrs, number of pairs and number of NSVT episodes was observed ( $p < 0.05$ ). The improvement in functional class and performance at the six-minute walk test was also observed. A decrease in hospital admissions was also observed in relation to the period prior to the study inclusion (4.8 hospital admissions/patient/year and at the end of the study, 2.7 hospital admissions/patient/year) ( $p < 0.005$ ).

**Conclusion:** The optimized treatment of HF decreased the incidence of ventricular arrhythmias. The improvement in the functional class, physical performance and the decreased number of hospitalizations can be attributed to the optimized treatment of HF. (Arq Bras Cardiol 2008;91(6):363-369)

**Key words:** heart failure/therapy; arrhythmias, cardiac

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Epotamenides Maria Good God •

Rua Juiz de Fora, 115/807, Barro Preto, 30.180-060, Belo Horizonte, MG, Brasil

E-mail: [epotamenides@uol.com.br](mailto:epotamenides@uol.com.br)

Artigo recebido em 21/02/08; revisado recebido em 15/04/08; aceito em 07/05/08.

## Introdução

A mortalidade por insuficiência cardíaca (IC) tem-se reduzido nos últimos anos, fato atribuído à utilização de vários fármacos sem uma ação antiarrítmica primária: betabloqueadores<sup>1-5</sup>, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)<sup>6-9</sup> bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)<sup>10</sup> e antagonistas da aldosterona<sup>11,12</sup>. Vários estudos confirmam que as arritmias ventriculares são marcadores independentes de risco, mas são dependentes do grau de disfunção ventricular associada<sup>13</sup>. Tem sido demonstrado que os beta-bloqueadores não só reduzem a mortalidade por progressão da doença, como também por morte súbita. Esse efeito favorável parece relacionado à ação desses fármacos na disfunção neuro-hormonal e sobre o remodelamento ventricular<sup>14,15</sup>.

Com o advento da terapia de resincronização cardíaca – com ou sem o implante concomitante de cardiodesfibrilador implantável (CDI) –, foi observada melhora da classe funcional, dos dados hemodinâmicos, da qualidade de vida e redução das arritmias ventriculares<sup>16-20</sup>. Essas informações oriundas da terapêutica não farmacológica da IC suscitam, novamente, a discussão do significado das arritmias cardíacas no contexto da disfunção ventricular.

O benefício do tratamento farmacológico das arritmias ventriculares na IC, mediante inclusão de fármacos antiarrítmicos, ainda é controverso<sup>21</sup>.

Neste estudo procuramos verificar se o tratamento otimizado da IC será suficiente, *per se*, para diminuir a ocorrência de eventos arrítmicos ventriculares.

## Métodos

Esse protocolo de estudo foi previamente aprovado pela comissão de ética em pesquisa da instituição. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de sua inclusão no estudo.

Para o cálculo do tamanho amostral admitiu-se que algo entre 30 e 50% dos pacientes com IC evoluem para morte em cinco anos após o diagnóstico<sup>6,7</sup>. Cerca da metade deles tem morte súbita, sendo em um grande percentual atribuída às arritmias ventriculares<sup>13,22</sup>. Calculou-se o poder de detecção da amostra por meio de metodologia apropriada para dados pareados (antes e depois)<sup>23</sup>. Concluiu-se que a amostra utilizada tem um poder de detecção de 99,8%.

Trata-se de um estudo clínico, com desenho não aleatorizado, envolvendo 115 pacientes consecutivos e não selecionados (coorte aberta) com diagnóstico de IC devido à disfunção sistólica, de qualquer etiologia, qualquer raça e gênero, com idade superior a 18 anos, classes funcionais II a IV (NYHA), FE  $\leq$  0,40 (avaliada pela ecocardiografia transtorácica, modo M, método de Teicholz).

Foram excluídos os pacientes: que não consentiram em participar do 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 (infarto agudo do miocárdio) ou angina com menos de trinta dias de evolução; com doença concomitante que comprometia o prognóstico;

com insuficiência renal (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, BRA, carvedilol e espirolactona; com arritmia ventricular que justificasse a utilização de tratamento farmacológico – a critério do investigador ou que já o houvesse recebido em visita ao setor de emergência; usuários 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); estivessem em uso (atual ou nos últimos seis meses) de amiodarona.

Todos os pacientes receberam o tratamento otimizado da IC, 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)<sup>24-27</sup> incluindo como terapia padrão: IECA ou BRA e betabloqueadores em doses máximas toleradas, diuréticos e espirolactona, com ou sem digoxina. Não houve uso de nitrato e hidralazina. O período de acompanhamento mínimo era de oito meses.

Os pacientes eram agendados para serem vistos pelo investigador para avaliação e ajuste das doses dos medicamentos a cada duas semanas durante os primeiros três meses, a fim de se atingir a dose-alvo de IECA/BRA (20 a 40 mg/dia de Enalapril ou 50 a 100 mg/dia de Losartan), betabloqueador (Carvedilol 25 a 50 mg/dia) e Espirolactona (25 mg/dia). Posteriormente, os pacientes eram agendados para novas visitas a cada dois meses. Foi considerado tratamento otimizado quando o paciente tolerava, pelo menos, o limite inferior das doses preconizadas, conforme as diretrizes. Todos os pacientes foram orientados para procurar o serviço de emergência do hospital-base do estudo, em caso de piora clínica, onde também eram internados, sempre que necessário.

Foram solicitados, à admissão, e ao longo do acompanhamento (a cada dois meses): eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações; teleradiografia (RX) de tórax; ecocardiograma Doppler transtorácico; eletrocardiografia dinâmica ambulatorial (Holter) de 24 horas; teste de caminhada de seis minutos.

Dados relativos às internações hospitalares foram anotados, quanto à frequência e quanto à causa, sendo nesta última, classificadas como motivadas por piora da IC, por arritmia cardíaca ou outra causa. Os óbitos foram classificados como sendo súbitos, dentro ou fora do hospital, por piora da IC ou por outra causa (cardiovascular ou não).

A análise estatística comparativa das arritmias ventriculares levou em conta a primeira avaliação à admissão no estudo e, a última, ao final do estudo; ou a última visita antes da morte. Para comparação das arritmias ventriculares à admissão e após o tratamento otimizado da IC foram utilizados o teste de McNemar para as variáveis categóricas binárias (bigeminismo, trigeminismo, pares) e o teste Homogeneidade Marginal para as variáveis categóricas ordinais: extra-sístoles isoladas e taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS). Os três testes são adequados para comparação de dados pareados, nesse

caso, o mesmo paciente sendo avaliado em dois momentos diferentes. Ainda foram avaliadas as várias combinações de tipos de arritmias ventriculares que os pacientes apresentaram e o percentual geral de melhora ou piora desses pacientes. O nível de significância foi de 5% e foi utilizado o *software* SPSS 12.0.

## Resultados

Dos 115 pacientes admitidos com diagnóstico de IC, 12 foram excluídos na fase inicial do estudo. Os motivos principais foram: falta de adesão às orientações e dificuldades de acompanhamento por mudança de domicílio. Outros nove foram excluídos na fase de otimização do tratamento. E ainda mais nove pacientes foram excluídos durante o acompanhamento por não tolerarem a manutenção ou progressão das doses dos fármacos, ou por terem sido considerados para o uso de anti-arrítmico ou terapia de resincronização cardíaca com ou sem o implante do CDI. Completaram todo o período de acompanhamento, 85 pacientes. As características demográficas e clínicas dos pacientes, à admissão, estão descritas na Tabela 1. Eram anotados à admissão no estudo: os dados relacionados à etiologia da IC, as manifestações clínicas, a classe funcional, dados do Ecodoppler cardiograma, da monitorização hemodinâmica de 24 horas (Holter), o teste de caminhada de seis minutos, uso de fármacos.

O tempo médio de acompanhamento destes 85 pacientes foi  $20,0 \pm 4,8$  meses (mínimo de 8 e máximo de 27 meses).

Como pode ser visto na Tabela 2, 100% dos pacientes, à admissão, tinham arritmia ventricular de complexidade variável. Ao analisarmos a Tabela 3 observa-se que houve diferenças estatisticamente significativas entre o número de extra-sístoles ventriculares (ESV) isoladas/hora à admissão e após o tratamento otimizado (valor- $p < 0,05$ ). Houve uma diminuição mais expressiva dentre os pacientes que apresentaram extra-sístoles em número maior que 1000 ESV/h à admissão.

Os resultados mostram que houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que apresentaram pares de extra-sístoles ventriculares à admissão e após o tratamento otimizado (valor- $p < 0,05$ ). Dentre os pacientes que apresentaram pares à admissão, 30% passaram a não o apresentar na conclusão (Tabela 4).

De acordo com a Tabela 5, houve diferença estatisticamente significativa entre o número de TVNS/24h à admissão e após o tratamento otimizado (valor- $p < 0,05$ ). Entre os pacientes que apresentaram TVNS entre 4 e 10/24h à admissão, 41% passaram a ter até 3/24h na conclusão. Daqueles com TVNS entre 11 e 50/24h, à admissão, 81% passaram a ter menores valores na conclusão. Houve ainda uma melhora de 83% entre os pacientes que apresentaram TVNS maiores que 50/24h, à admissão.

De forma mais simplificada, foi comparada a presença de TVNS no início e no fim do estudo, evidenciado na Tabela 6. Os resultados demonstram que houve diferença estatisticamente significativa entre o percentual de pacientes que apresentaram TVNS à admissão e após o tratamento otimizado (valor- $p < 0,05$ ). Percebe-se que dos pacientes

**Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos 85 pacientes à admissão no estudo**

Características	Freqüência	Percentual
<b>Sexo</b>		
Masculino	43	50,6
Feminino	42	49,4
<b>Cor</b>		
Branco	83	97,6
Não branco	2	2,4
<b>Idade em anos (Média <math>\pm</math> dp)</b>	<b>63,8 <math>\pm</math> 12,2</b>	
<b>Etiologia da cardiopatia</b>		
Isquêmica	27	31,8
Chagásica	23	27,1
Dilatada	33	38,8
Reumática	02	2,3
<b>Classe funcional (NYHA)</b>		
CF II	8	9,4
CF III	53	62,4
CF IV	24	28,2
<b>Teste de caminhada de 6 minutos (metros)</b>		
< 250	43	50,6
251 a 300	31	36,5
301 a 350	8	9,4
<b>Índice cardiotorácico</b>		
0,50 a 0,55	5	5,9
0,56 a 0,65	44	51,8
> 0,66	36	42,4
<b>Fração de ejeção ao Eco transtorácico</b>		
0,40 a 0,30	1	1,2
0,29 a 0,20	56	65,9
< 0,20	28	32,9
<b>Uso de Digital</b>		
Sim	56	65,9
Não	29	34,1
<b>IECA</b>		
Sim	80	94,1
Não	5	5,9
<b>Betabloqueador</b>		
Sim	22	25,9
Não	63	74,1

NYHA - New York Heart Association; IECA - Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

que apresentaram TVNS à admissão, 31% passaram a não o apresentar na conclusão. Embora sem significância estatística, 24% dos pacientes aumentaram o número de TVNS/24h em relação aos dados da admissão.

## Artigo Original

**Tabela 2 – Arritmias ventriculares ao Holter de 24h à admissão no estudo**

Tipo da arritmia	Frequência	Percentual
<b>ESV ao Holter (em número/ h)</b>		
1. ESV 0 a 10	3	3,5
2. ESV 11 a 50	24	28,2
3. ESV 51 a 100	21	24,7
4. ESV 101 a 500	18	21,2
5. ESV 501 a 1.000	9	10,6
6. ESV > 1.000	10	11,8
<b>Pares de ESV</b>		
Presente	85	100,0
<b>TVNS/24h</b>		
1. Até 3	29	34,1
2. De 4 a 10	34	40,0
3. De 11 a 50	16	18,8
4. > 50	6	7,1

ESV - Extra-sístole Ventricular; TVNS - Taquicardia Ventricular Não Sustentada

**Tabela 3 - Comparação das extra-sístoles isoladas à admissão e após o tratamento otimizado**

Número de extra-sístoles/h	Número de Pacientes	
	À Admissão	À Conclusão
0 a 10	3 (3,5%)	12 (14,1%)
11 a 50	24 (28,2%)	23 (27,0%)
51 a 100	21 (24,7%)	28 (33,0%)
101 a 500	18 (21,2%)	12 (14,1%)
501 a 1000	9 (10,6%)	7 (8,2%)
> 1000	10 (11,8%)	3 (3,6%)
Total	85	85

Valor-p Teste de Homogeneidade Marginal < 0,001.

**Tabela 4 - Comparação da presença de pares de extra-sístoles à admissão e após o tratamento otimizado**

Pares à admissão	Sim	100%	Pares à conclusão		
			Sim	Não	Total
			60 (70%)	25 (30%)	85

Valor-p Teste de McNemar - 0,001

Analisando todas as combinações dos tipos de arritmias ventriculares encontradas entre os 85 pacientes avaliados à admissão (Tabela 2) e à conclusão (Tabelas 3 a 6), observa-se que a maioria dos pacientes (55%) apresentava todos os tipos de arritmia (ESV, bigeminismo, trigeminismo, pares e

TVNS). De uma forma geral, 53% dos pacientes melhoraram as arritmias, sendo que 33% dos pacientes permaneceram com a mesma característica da admissão e apenas 14% pioraram. É importante enfatizar que essa taxa de piora não teve significância estatística. De acordo com o teste estatístico, pode-se afirmar que a melhora dos pacientes após o tratamento otimizado foi significativa.

Houve melhora significativa da CF (classe funcional) da IC e do teste de caminhada de seis minutos, (Tabela 7) quando comparamos os dados da admissão com aqueles ao término do estudo ( $p < 0,001$ ).

Não foi observada diferença significativa quanto aos parâmetros ecocardiográficos ao término do estudo (Tabela 7).

Observou-se diminuição significativa do número de hospitalizações, quando comparados à admissão (4,8 hospitalizações/paciente/ano) e ao término do estudo (2,7 hospitalizações/paciente/ano) ( $p < 0,005$ ). Ocorreram 27 mortes (31,8%) ao longo do seguimento. Não houve correlação significante entre a mortalidade e a ocorrência de arritmias ventriculares, sendo que a maioria dos óbitos deveu-se à progressão da IC. Assim, 23 dos 27 pacientes que morreram por piora da IC não tiveram, concomitantemente, piora das arritmias ventriculares.

## Discussão

Os resultados do presente estudo mostraram que, nos pacientes sob tratamento otimizado da IC, houve diminuição significativa das arritmias ventriculares. Este achado tem relevância clínica e prática.

Considerando que a literatura brasileira é escassa no assunto, o presente estudo analisou prospectivamente uma população de pacientes com IC, sintomáticos, com arritmia ventricular documentada e com características gerais muito similares àquelas que vemos habitualmente em ambulatórios e consultórios. A amostra estudada foi constituída de pacientes com cardiomiopatia dilatada, isquêmica e chagásica em proporções similares (cerca de 1/3 dos pacientes para cada etiologia).

O reconhecimento da IC como uma disfunção neuro-hormonal fez com que os betabloqueadores e os IECA passassem a constituir a base do que chamamos de tratamento

**Tabela 5 – Comparação do número de TVNS à admissão e após o tratamento otimizado**

Número de TVNS/24h	Número de pacientes	
	À admissão	À conclusão
0	0	27 (31,8%)
Até 3	29 (34,1%)	45 (52,9%)
4 a 10	34 (40,0%)	10 (11,7%)
11 a 50	16 (18,8%)	2 (2,4%)
> 50	6 (7,1%)	1 (1,2%)
Total	85	85

\*Valor-p Teste de Homogeneidade Marginal - 0,029; TVNS - aquicardia Ventricular Não Sustentada

**Tabela 6 – Comparação\* da presença de TVNS à admissão e após o tratamento otimizado**

		TVNS à conclusão		Total	
		Sim	Não		
TVNS à admissão	Sim	100%	58 (68,2)	27 (31,8%)	56

\*Valor-p Teste de McNemar - 0,005; TVNS - Taquicardia Ventricular Não Sustentada

**Tabela 7 – Características dos grupos quanto à classe funcional (NYHA), teste de caminhada de seis minutos e achados ecocardiográficos à conclusão do estudo (em %)**

	Freqüência	Percentual
<b>Classe Funcional da IC</b>		
1. CF I	6	7,1
2. CF II	39	45,9
3. CF III	15	17,6
4. CF IV	25	29,4
<b>Teste de caminhada seis minutos (metros)</b>		
1. < 250 m	33	38,8
2. De 251 a 300 m	5	5,9
3. De 301 a 350 m	24	28,2
4. De 351 a 450 m	17	20,0
5. De 451 a 600 m	5	5,9
6. > 600 m	1	1,2
<b>Fração de ejeção do VE ao ecocardiograma</b>		
1. FE 0,40 a 0,30	6	7,1
2. FE 0,29 a 0,20	45	52,9
3. FE < 0,20	34	40,0

VE - Ventrículo Esquerdo; IC - insuficiência cardíaca

otimizado<sup>24-26</sup>. Desde os primeiros estudos com os IECA e, posteriormente, com 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 utilizaram essa estratégia terapêutica<sup>1-10</sup>. Paralelamente, surgiram evidências da redução da morte súbita sem a utilização de fármacos com efeito antiarrítmico primário<sup>5,11-12</sup>. A utilização da terapêutica otimizada da IC, 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 medicamentos com efeitos na redução da mortalidade<sup>28-30</sup>. Os pacientes mais graves são, exatamente, aqueles que não recebem os medicamentos nas doses preconizadas pelas diretrizes para o tratamento da IC.

No presente estudo, para se ter a certeza de que a condução do tratamento estaria de acordo com o protocolo do estudo, todos os pacientes, nesta população, foram acompanhados,

regularmente, pelo mesmo observador, já que em uma situação grave como a IC, em que a arritmia ventricular está presente na imensa maioria dos casos, muitos deles poderiam ter a terapêutica alterada ou descontinuada. Essa atitude tem um aspecto essencial (embora, reconheça-se, possa ser um viés) em um estudo que procura analisar o comportamento da arritmia ventricular em pacientes com IC.

A partir de observações com pacientes monitorados pelo Holter, já se demonstrou que a retirada abrupta do betabloqueador expõe o paciente a uma situação de risco adicional. A suspensão abrupta do bloqueio beta-adrenérgico e o aumento do tônus vagal<sup>31</sup> influenciam a variabilidade da freqüência cardíaca e predispõem ao aumento de arritmias ventriculares<sup>32</sup>. Utilizou-se neste estudo, o betabloqueador carvedilol, uma vez que a literatura pertinente assinala um perfil mais adequado desta substância, mesmo para o paciente com acentuada disfunção ventricular<sup>33</sup>.

O estudo RALES<sup>11</sup> – que utilizou a espironolactona, um antagonista da aldosterona – demonstrou diminuição das hospitalizações e da mortalidade (total e súbita) na IC, embora sem evidências definitivas para o seu uso em pacientes em CF II<sup>11</sup>. O estudo EPHEUS<sup>12</sup> utilizou um antagonista seletivo da aldosterona (eplerenona)<sup>12</sup> e mostrou diminuição de hospitalizações e mortalidade (total e súbita) em pacientes pós-infarto com fração de ejeção menor que 0,40. Considerando que não há evidências de um efeito desfavorável, optamos por prescrever a espironolactona, na dose de 25 mg/dia, para todos os pacientes.

Os ensaios clínicos envolvendo a terapia de resincronização cardíaca têm 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 ventricular<sup>16-20</sup>. Essa 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 IC e da disfunção ventricular subjacente e que a melhora desta conduz à melhora da arritmia<sup>21,22</sup>. Por considerar que pacientes submetidos à terapia de resincronização cardíaca poderiam ter o comportamento da arritmia ventricular modificado em função desta modalidade terapêutica, optamos por não incluir, nesta amostra, pacientes portadores desse dispositivo.

Uma série de publicações, em nosso meio, como a de Mady<sup>34</sup>, já documentava que pacientes (no caso, chagásicos) em classes funcionais III e IV (NYHA), e com FE < 30% têm uma sobrevida muito baixa. Os trabalhos de Rassi Jr. e cols.<sup>22</sup>, Laranja e cols.<sup>35</sup>, De Paola e cols.<sup>36</sup>, estudando populações de pacientes chagásicos, apontavam para o mau prognóstico relacionado com a presença de arritmia ventricular, bloqueio átrio ventricular e fibrilação atrial nesses pacientes, embora não analisassem, especificamente, pacientes com IC e, muito menos, sob tratamento otimizado. Rassi Jr. e cols.<sup>22</sup> demonstrou que a associação de TVNS e disfunção ventricular estão relacionadas a um prognóstico reservado, quando comparadas com os pacientes com somente um dos achados. Esse mesmo autor 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 morte<sup>22</sup>. Esse mesmo achado já foi documentado, tanto no Brasil, quanto em publicações estrangeiras, para pacientes com outras formas de cardiomiopatia (dilatada e isquêmica)<sup>13,21</sup>.

Quando no presente estudo se analisou a arritmia ventricular observou-se que, em grau variável, todos os pacientes apresentavam-na, à admissão. Essa constatação levou-nos a refletir se os nossos pacientes já não seriam mais graves, à admissão, e isso poderia ter influência quanto aos desfechos clínicos. Quando analisamos a arritmia ventricular, ao término do estudo, notamos que houve diferença significativa na sua ocorrência. Adicionalmente, observamos uma diminuição significativa do número de episódios de TVNS ao término da observação, e é reconhecido na literatura que o comportamento das TVNS é o marcador independente relacionado com um desfecho clínico desfavorável (ocorrência de taquicardia ventricular sustentada e morte súbita)<sup>22</sup>.

Com base nos nossos dados e, levando-se em consideração o comportamento do número de episódios de TVNS/24h, pode-se postular que provavelmente é o tratamento otimizado da IC que tem um efeito favorável na redução da arritmia ventricular.

Quanto ao comportamento da CF da IC, esse estudo mostrou uma melhora significativa ao término do estudo e esse achado pode ser atribuído ao efeito do tratamento otimizado da IC. Ao lado da redução das arritmias constatamos uma redução nas hospitalizações indicando melhora clínica com a otimização do tratamento. A mesma melhora, ao final do estudo, foi observada na performance física, avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos.

Quanto ao acompanhamento ecocardiográfico, os dados – à admissão e ao término do estudo – não mostraram diferença significativa quanto à FE e diâmetro diastólico final do VE. 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 limitada<sup>37</sup>.

Na presente casuística, ocorreram 27 mortes (31,78% da amostra) entre os 85 pacientes que tiveram acompanhamento completo, o que confirma o fato de que a IC, independente da cardiopatia subjacente e a despeito dos avanços obtidos com o tratamento otimizado, continua sendo doença muito grave, com alta mortalidade. A principal causa de morte foi a progressão da doença e não a morte súbita. Além disso, 23 dos 27 pacientes que morreram por piora da IC não tiveram, concomitantemente, piora das arritmias ventriculares. Esse fato merece uma reflexão, já que a literatura reporta que cerca de 40% dos pacientes com IC morrem subitamente, sendo um grande percentual em decorrência de arritmias ventriculares. Na nossa casuística as mortes predominaram por progressão da doença e menos por morte súbita. O presente estudo não teve como objetivo avaliar desfechos de mortalidade, devido

ao tamanho da amostra. Entretanto, poderíamos interrogar, se o fato desses pacientes estarem com o tratamento otimizado, incluindo o uso de betabloqueadores e espironolona (fármacos com efeito na redução de mortalidade total e súbita) teria reduzido a morte súbita pela redução das arritmias ventriculares.

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 a morte num prazo médio de 12 meses. Esses pacientes tiveram maior número de hospitalizações, com permanência hospitalar, em média mais prolongada, quando comparados com os pacientes que completaram o seguimento. Sete deles faleceram por piora da IC, dois por morte súbita, uma hospitalar e outra no domicílio. 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, os colocava num subgrupo de prognóstico pior<sup>28-30, 33</sup>.

Os resultados do presente estudo vêm destacar e confirmar a importância do tratamento clínico otimizado na melhora das arritmias ventriculares com reflexos na morbidade dos pacientes com IC. Também, em acordo com a literatura atual, aponta para o fato de que as arritmias ventriculares, provavelmente, sejam a tradução da disfunção ventricular subjacente e que, embora o distúrbio do ritmo possa ser mais ou menos expressivo num paciente individual, não temos, até o momento, dados para recomendar a inclusão de antiarrítmico, rotineiramente, ao tratamento otimizado.

## Conclusões

O tratamento clínico otimizado da IC influenciou favoravelmente a ocorrência de arritmias ventriculares, sendo que a maioria das mortes foi relacionada à progressão da IC, a qual não estava relacionada ao comportamento das arritmias ventriculares. A melhora da CF, do desempenho físico e a diminuição das hospitalizações, deve ser atribuída ao tratamento otimizado da IC.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Epotamenides Maria Good God pela USP-SP.

## Referências

- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive heart failure. (MERIT – HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomized Trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Coats AJ, Fowler MB, Katus HÁ, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
- Bocchi EA, Bacal F, Bellotti G, Carrara D, Ramires JÁ. Efeitos do carvedilol (bloqueador B1,B2,A1) na insuficiência cardíaca refrataria. *Arq Bras Cardiol*. 1998;334:1349-55.
- Willenheimer R, Veldhuisen DJ, Sike B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril as compared with the opposite sequence: results of the randomized cardiac insufficiency. Bisoprolol Study. *Circulation*. 2005;112:2426-35.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
- 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(23):1429-35.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta I, Brown EJ Jr, Davis BR, et al. 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(10):669-77.
- The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) Study The Aire Investigators. *Lancet*. 1993;52:821-8.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Nichelson EL, Olofsson B, et al. Effects of Candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM alternative Trial. *Lancet*. 2003;362:772-6.
- Pitt B, Zannad F, Remme WI, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
- Singh BN. Significance and control of cardiac arrhythmias in patients with congestive cardiac failure. *Heart fail Rev*. 2002;7(3):285-300.
- Levine TB, Levine AB, Keteyian SJ, Marins b, Lesch M. Reverse remodeling in heart failure with intensification of vasodilator therapy. *Clin Cardiol*. 1997;20:697-702.
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling: concepts and implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569-82.
- Galvão Filho SS, Vasconcelos JTM, Barcelos CB. Ressincronização ventricular através de estimulação cardíaca biventricular no tratamento da insuficiência cardíaca refratária da miocardiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78:39-44.
- Martinelli M, Pedrosa A, Cosrta 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.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003; 289(20):2685-94.
- Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA, Boehmer J, Kruger S, Kass DA, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
- Cleland JGF, Daubert JC, Erdman E, Freimantle N, Gros D, Koppenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
- Mitchel LB. drug therapy of sustained ventricular tachyarrhythmias. Is there still a role? *Cardiol Clin*. 2000;18(2):357-73.
- Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SC, Rassi CG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355:799-808.
- Triola M. introdução á estatística. 7a ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos; 2002.
- Heart failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006. Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2006;12(1):10-38.
- Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure executive summary (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of cardiology. *Eur heart J*. 26(11): 1115-40.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de cardiologia para o diagnostic e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(supl.4):1-30.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(supl.5):1-50.
- Ishikawa K, Kimura A, Takenaka T, Hagashi T, Kanamasa K. Modification of treatment strategies over a period of 14 years has markedly reduced cardiac events among post-myocardial infarction patients. *Circ J*. 2002;66(10):881-5.
- 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.
- Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguillar JC, Dutz R, East anger J, Follath F, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT) of heart failure programme): an international survey. *Lancet*. 2002;360:1631-9.
- Tygesen H, Anderson B, Di Leonarda A, Rundqvist B, Suagra G, Hjalmarson A, et al. Potential risk of betablockade withdrawal in congestive heart failure due to abrupt autonomic changes. *Int J Cardiol*. 1999;68:171-7.
- 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.
- Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohaci P, 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.
- Mady C, Cardoso RHA, Barretto ACP, Da Luz P, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994;90:3098-102.
- Laranja FS, Dias E, Nobrega C, Miranda A. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*. 1956;14:1035-59.
- De Paola AA, Gomes JA, Terzian AB, Miyamoto MH, Martinez Filho FL. 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.
- Florea VG, Henein MY, Anker SD, Francis DP, Chambers JS, Ponikowski P, et al. Prodnostic value of changes over time in exercise capacity and echocardiographic measurements in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21(2):146-53