

USO DE DROGAS EM PACIENTES PORTADORES DE CARDIOVERSOR DESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

Dr. Tiago Luiz Luz Leiria MSc
Dr. Gustavo Glotz de Lima PhD

Serviço de Arritmias e Eletrofisiologia Cardíaca do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul-Fundação
Universitária de Cardiologia

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento dos cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI), na década de oitenta, revolucionou o manejo dos pacientes com arritmias ventriculares bem como daqueles em risco aumentado de morte súbita cardíaca(MSC) (1). Antes deste advento, tais doentes eram tratados, de maneira muitas vezes frustrante, com uso de drogas antiarrítmicas (figura 1)(2). Os pacientes que não respondiam à terapia farmacológica eram então submetidos a procedimentos invasivos com objetivo de modificar as propriedades do substrato responsável pela gênese da arritmia. Entre esses procedimentos estavam as cirurgias para ressecção do circuito arritmogênico ventricular; cirurgia de revascularização miocárdica, para amenizar o papel da isquemia nessas arritmias e, mais recente, com a utilização da energia na faixa da radiofrequência, a ablação por cateter das taquicardias ventriculares. Subseqüentemente, diversos estudos, em prevenção secundária de MSC(3,4,5) e após, em prevenção primária desse evento(6,7,8), consagraram o papel dos CDI para o tratamento desses enfermos.

Hoje em dia é comum para o cardiologista geral, e não apenas o eletrofisiologista, possuir em sua prática clínica diária pacientes portadores desses dispositivos implantáveis. Com isso, o conhecimento da relação entre o uso de drogas de ação cardiovascular no funcionamento desses dispositivos, bem como a utilização do arsenal farmacológico com o objetivo de melhorar a terapêutica dos pacientes portadores desses aparatos deve ser de conhecimento de todo cardiologista.

Drogas Antiarrítmicas e CDI

O uso de drogas cardiovasculares em pacientes portadores de CDI é comum. Esses dispositivos não impedem o surgimento de arritmias; seu papel está na detecção e tratamento precoce, por mecanismos antitaquicardia ou por meio de desfibrilação, daquelas que aparecem em decorrência da cardiopatia de base de cada paciente. Esse fato torna atrativo o uso de drogas que previnam o surgimento de novos episódios de taquicardias e com isso diminuam choques recorrentes que são, em grande parte, desagradáveis para os pacientes.

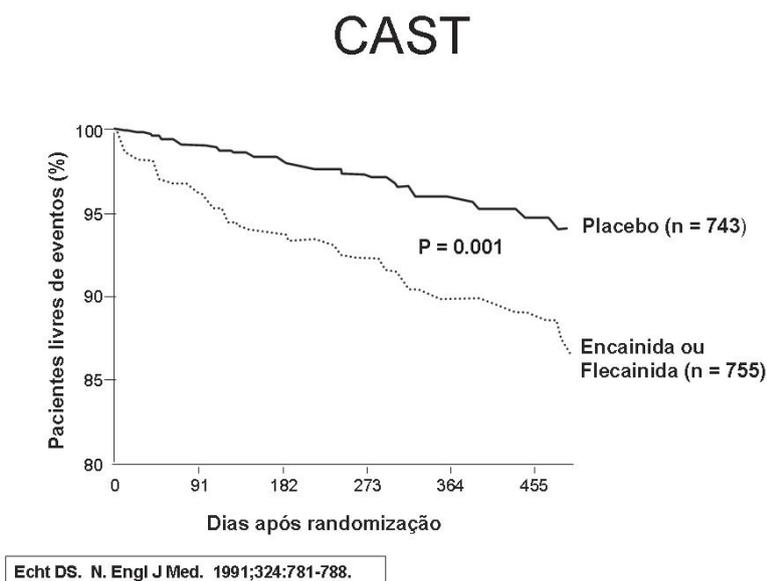


Figura 1- Curva de sobrevivência do estudo CAST comparando o uso de drogas antiarrítmicas com placebo em pacientes com arritmia ventricular no pós-infarto.

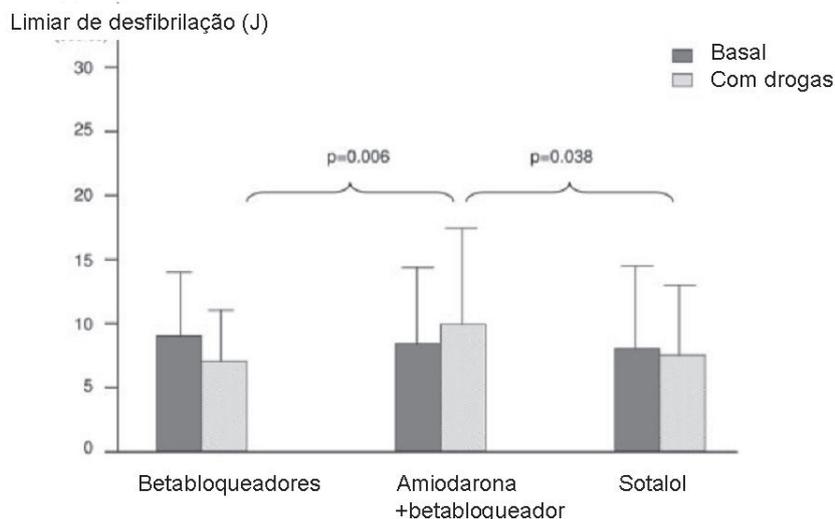


Figura 2- Curva de sobrevivida do estudo CAST comparando o uso de drogas antiarrítmicas com placebo em pacientes com arritmia ventricular no pós-infarto.

Nos estudos CIDS e AVID(4,5), que comparam drogas antiarrítmicas contra CDI em sobreviventes de MSC, ficou demonstrada uma taxa de uso de drogas antiarrítmicas, durante o seguimento, em 22 a 28% dos pacientes submetidos ao implante de CDI. Em subanálise do AVID (9), 64% dos pacientes tiveram associação de drogas antiarrítmicas aos seus CDI para reduzir a frequência de episódios de taquicardias ventriculares e por conseqüente reduzir os múltiplos choques.

Outra razão para adição de fármacos antiarrítmicos é o controle de arritmias supraventriculares, como fibrilação atrial e taquicardia atrial, que, se ocorrerem com alta resposta ventricular, podem ser mal interpretadas pelo dispositivo, levando o paciente a terapia desnecessária. Choques inapropriados ocorrem em até 29% dos pacientes submetidos a implantes de CDI. Esse fenômeno pode acarretar em importante dano psicológico ao paciente, diminuindo sua qualidade de vida. Estima-se que, após receber terapia de desfibrilação, um paciente pode levar até seis meses para retornar as atividades normais do cotidiano (10).

Outra função importante das drogas é na diminuição da frequência ventricular durante episódios de taquicardia ventricular. Isso pode tornar essa arritmia hemodinamicamente estável, fazendo com que o paciente não sofra colapso circulatório e dando chance aos novos CDI de realizar terapia antitaquicardia antes da desfibrilação.

O estudo OPTIC(11) comparou de maneira randômica, em 412 pacientes, a eficácia de amiodarona associada a betabloqueador versus sotalol versus betabloqueador sozinho na prevenção de administração de choques por qualquer causa pelo CDI. Em um ano, a taxa de choques com CDI foi, de modo significativo, menor com uso de amiodarona mais betabloqueador do que naqueles pacientes tratados com sotalol ou apenas betabloqueador (10,3% versus 24,3% e 38,5 respectivamente). A diferença entre betabloqueador e sotalol foi quase significativa, com $p =$

0,055 em favor do segundo.

Uma revisão sistemática, incluindo 1889 pacientes, avaliou a segurança e eficácia de diversos antiarrítmicos para prevenir terapias pelos CDI (12). Essa metanálise dividiu os resultados dos diversos estudos entre aqueles que compararam antiarrítmicos da classe III(sotalol e amiodarona) com betabloqueadores e estudos que compararam drogas da classe III(sotalol, dofetilide e azimilide) a placebo ou nada. Os desfechos incluídos em cada trial foram redução total de choques, redução de choques apropriados, redução de choques inapropriados e redução em qualquer terapia administrada pelo CDI. Foram encontrados os seguintes resultados: 1-Amiodarona associada a um betabloqueador diminui significativamente a incidência de choques quando comparada a betabloqueador sozinho. (RC 0,27; IC 0,14 – 0,52). 2- Sotalol reduz a incidência de choques quando comparado com placebo(RC 0,55;IC: 0,4 – 0,78), contudo o efeito do sotalol comparado a outros betabloqueadores foi inconclusivo. 3-Azimilide ou defetilide: tendência sem significância estatística na redução de choques pelo CDI quando comparadas com placebo.

Efeitos Adversos e CDI

Uma preocupação quando se prescreve fármacos antiarrítmicos para portadores de CDI é a da alteração nos limiares de desfibrilação ventricular induzidos por essas drogas, porém, nos ensaios clínicos, essa preocupação não teve relevância clínica. Em subanálise do estudo OPTIC(13), o uso de amiodarona aumentou os limiares de desfibrilação (figura 2), mas o impacto desse aumento nos novos sistemas de CDI parece ser pequeno; os autores, nesse estudo, não recomendam revisão dos dispositivos após a introdução dessas drogas. Entretanto, alguns autores(14) ainda recomendam a possibilidade de revisões dos dispositivos

após término da impregnação com amiodarona.

Outra preocupação com a utilização de drogas antiarrítmicas em pacientes portadores de CDI são os eventos de pró-arritmia que podem acarretar em número maior de terapias pelo CDI. Para prevenir esses eventos, devemos monitorizar os intervalos QT bem como deixar os pacientes equilibrados do ponto de vista eletrolítico. Deve-se ter em mente que o grupo de pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica ou não difere dos pacientes com canulopatias. Na Síndrome do QT longo, o uso de drogas que sabidamente aumentam o intervalo QT podem gerar aumento na incidência de choques nesses pacientes. Nos portadores da Síndrome de Brugada, bloqueadores dos canais de sódio ou betabloqueadores podem acarretar também maior incidência de choques.

Drogas não Antiarrítmicas e CDI

Drogas não antiarrítmicas parecem também influenciar na incidência de choques nos pacientes com CDI. Existe evidência sugerindo que o uso de estatinas reduza a incidência de taquiarritmia ventricular em pacientes portadores de CDI (15,16). Em análise retrospectiva do estudo AVID(15), os pacientes que faziam uso de estatinas tiveram diminuição na recorrência de taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular quando comparado com os pacientes que não usavam hipolipemiantes (52 versus 75% RR 0,40). Porém recente estudo randomizado(17), que utilizou a rosuvastatina em pacientes com miocardiopatia isquêmica, não evidenciou efeito na mortalidade total. Quando

foram analisados os portadores de CDI não foi encontrada evidência de redução no número de choques. Contudo, o estudo não foi desenhado com esse fim, talvez não tendo poder para fazer essa análise de subgrupo. Com isso, esperamos que seja realizado um ensaio clínico randomizado para responder de vez essa questão.

Os ácidos graxos omega-3 foram testados em pacientes portadores de CDI na tentativa de reduzirem a incidência de taquiarritmias ventriculares. O estudo SOFA(18) avaliou, de forma randomizada, o uso desses ácidos em portadores de CDI e não encontrou diminuição na incidência de arritmias com a utilização dessa terapia. Contudo, outro estudo com(19) suplementação de óleo de peixe, rico em ômega-3, em pacientes com episódio recente de taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular em portadores de CDI, mostrou tendência no aumento dessas arritmias com o uso dessa suplementação. Com isso, os dados desse tipo de terapia são divergentes, não sendo indicadas para diminuição de terapia de CDI.

Com base nesses elementos, a utilização de amiodarona parece ser a mais efetiva nos portadores de CDI para prevenção de choques, quando comparada com betabloqueadores, sotalol ou outros antiarrítmicos. Outras formas de terapia ainda apresentam resultados ambíguos na literatura, não tendo força científica para uma recomendação robusta. O efeito da amiodarona no limiar de desfibrilação parece não ter significado clínico em pacientes portadores de CDI. Sempre que o cardiologista clínico tiver dúvida no manejo de seus pacientes, esses devem ser encaminhados para um eletrofisiologista.

Referências Bibliográficas

1- Mirowski, M, Reid, PR, Mower, MM, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303:322.

2- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991 Mar 21;324(12):781-8.

3- Kuck, KH, Cappato, R, Siebels, J, Ruppel, R, for the CASH Investigators. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102:748.

4- Connolly, SJ, Gent, M, Roberts, RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101:1297.

5- A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337:1576.

6- Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS, et al for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335:1933.

7- Moss, AJ, Zareba, W, Hall, WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877.

8- Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225.

9- Steinberg, JS, Martins, J, Sadanandan, S, et al. Antiarrhythmic drug use in the implantable defibrillator arm of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Study. *Am Heart J* 2001; 142:520.

10- Sears, SF, Todaro, JF, Urizar, G, et al. Assessing the psychosocial impact of the ICD: a national survey of implantable cardioverter defibrillator health care providers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:939.

11- Connolly, SJ, Dorian, P, Roberts, RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006; 295:165.

12- Ferreira-Gonzalez, I, Dos-Subira, L, Guyatt, GH. Adjunctive antiarrhythmic drug therapy in patients with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Eur Heart J* 2007; 28:469.

13- Hohnloser SH, Dorian P, Roberts R, Gent M, et al. Effect of Amiodarone and Sotalol on Ventricular Defibrillation Threshold: Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Trial. *Circulation* 2006;114:104-109;

14- Goldschlager, N, Epstein, AE, Naccarelli, G, et al.

Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Arch Intern Med 2000; 160:1741

15- Mitchell, LB, Powell, JL, Gillis, AM, Kehl, V. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. J Am Coll Cardiol 2003; 42:81.

16- De Sutter, J, Tavernier, R, De Buyzere, M, et al. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients. J Am Coll Cardiol 2000; 36:766.

17- Corona Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;257

18- Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, Böcker D, Hauer RN, Wever EF, Dullemeijer C, Ronden JE, Katan MB, Lubinski A, Buschler H, Schouten EG; SOFA Study Group. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. JAMA. 2006 Jun 14;295(22):2613-9.

19- Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, McClelland J, Cook J, MacMurdy K, Swenson R, Connor SL, Gerhard G, Kraemer DF, Oseran D, Marchant C, Calhoun D, Shnider R, McAnulty J. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial.

JAMA. 2005 Jun 15;293(23):2884-91.