

CAST: UMA DESILUSÃO?

CARLOS OSÓRIO MAGALHÃES
Pelotas RR

Apesar do enorme desenvolvimento da Cardiologia contemporânea, a morte súbita cardíaca ainda representa complexo problema clínico e fisiopatológico¹.

Através de estudos clínicos e epidemiológicos, foi estabelecido o elo entre complexos ventriculares prematuros e fibrilação ventricular, arritmia encontrada no evento terminal. Devido a este fato, a terapêutica antiarrítmica passou a ser amplamente prescrita em pacientes cardíacos. Várias drogas têm sido utilizadas em portadores de extra-sístolia ventricular com ou sem sintomas, e empregadas na tentativa de melhorar o prognóstico deste grupo de enfermos.

De fato, o conceito de que os batimentos ventriculares ectópicos estão diretamente relacionados à morte súbita cardíaca tem consistente base científica. Existe, por exemplo, a lição advinda dos primórdios das unidades coronárias onde se aprendeu que o emprego da lidocaína em determinadas formas de arritmias do infarto agudo do miocárdio (IAM) evitava o surgimento de fibrilação ventricular. No início da década de 80, algumas investigações indicaram melhor prognóstico com a utilização de beta-bloqueadores após IAM^{2,3}. Em outros estudos sobre o significado da extra-sístolia ventricular após IAM, foi apontada associação inequívoca entre batimentos ventriculares prematuros e a mortalidade subsequente^{4,5}. Publicação recente mostrou mortalidade cinco vezes maior entre os pacientes com arritmia do que entre os que não possuíam distúrbio de ritmo⁶. Em síntese, a arritmia ventricular é importante fator de risco independente para morte súbita cardíaca no paciente que sobreviveu à etapa aguda do infarto do miocárdio.

Para testar a hipótese de que o controle medicamentoso dos complexos ventriculares prematuros beneficiaria o prognóstico destes pacientes, surgiu, em 1987, o CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial). Patrocinado pelo "National Institute of Health" dos Estados Unidos da América, esta investigação multi-cêntrica foi precedida por estudo piloto que indicou que a flecainida e a encainida, novos e potentes agentes antiarrítmicos do grupo Ic da classificação de Vaughan Williams, eram altamente eficazes na supressão da atividade ectópica ventricular, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais, comparável à do placebo⁷.

Após duração média de 10 meses de tratamento, os resultados do CAST, publicados em 1989, causaram profundo impacto na comunidade científica e na população do país onde a investigação foi desenvolvida. Os pacientes que receberam medicação antiarrítmica apresentaram mortalidade 3,64 vezes maior do que os do grupo controle. Dos 730 indivíduos que receberam a droga ativa, 33 apresentaram morte súbita cardíaca. Este achado foi estatisticamente significativo, quando comparado aos 9 que morreram subitamente dentre os 725 pacientes que compunham o grupo placebo⁸.

Ainda que estes dados não devam ser extrapolados nem para nenhuma outra população de pacientes nem para nenhum outro antiarrítmico, foram de suficiente magnitude para causar considerável apreensão. As duas drogas utilizadas estavam sendo amplamente prescritas nos Estados Unidos da América, tendo ocorrido intensa reação do público ao ser informado pela imprensa dos resultados negativos da investigação⁹. A "Food and Drug Administration" passou a reservar a indicação terapêutica da encainida e da flecainida somente para determinadas formas de arritmias, como a taquicardia ventricular sustentada¹⁰, e os 2 agentes foram eliminados da investigação.

Os resultados do CAST, inesperadamente contrários à expectativa, podem ser explicados de muitas maneiras. Em primeiro lugar encontra-se a possibilidade de que as conclusões sejam unicamente aplicáveis àquela população específica. Um importante ponto a ser examinado é o efeito proarrítmico destas drogas, isto é, da capacidade delas produzirem, assim como todos os antiarrítmicos, agravamento ou mesmo surgimento de novas e complexas arritmias. Outro ponto é o efeito inotrópico negativo que ambas as drogas determinam. A excelente eficácia terapêutica dos agentes utilizados na pesquisa, com a eliminação adequada da extra-sístolia ventricular, não exerceu influência positiva no prognóstico dos pacientes após IAM provavelmente em função dos pontos acima citados.

Importante pergunta é se os resultados do CAST com a encainida e a flecainida podem ser estendidos às outras drogas antiarrítmicas. O fato destes dois agentes terem perfil eletrofisiológico muito semelhante pode levar ao pensamento especulativo de que o problema pode estar limitado aos dois compostos. Os resultados positivos na redução da mortalidade após IAM obtidos com o uso

Correspondência: Carlos Osório Magalhães—Praça Cel. Pedro Osório, 5 - 96015—Pelotas, R.S.

de betabloqueadores poderiam corroborar esse raciocínio^{2,3}.

Em conclusão, devido aos resultados negativos do CAST, o uso profilático e rotineiro de antiarrítmicos no paciente pós-IAM deve ser reavaliado. Em determinados casos, com o do paciente sintomático, ou daquele que apresenta arritmias complexas, o tipo de droga deve ser criteriosamente escolhido, utilizando-se estudos não invasivos como o Holter e o teste ergométrico ou o estudo eletrofisiológico para avaliar corretamente a indicação e a relação risco-benefício individualizada. As drogas precisam ser, em última análise, muito mais do que meros agentes antiarrítmicos utilizados com eficácia na supressão de arritmias; de-vem ser capazes de reduzir significativamente a morte súbita cardíaca, instigante entidade clínica, enorme desafio à moderna Cardiologia.

REFERÊNCIAS

- 1 Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A—A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. *Am J Cardiol*, 1989;63: 1512-6.
- 2 Beta Blocker Heart Attack Trial Research Group—A randomized trial in patients with acute myocardial infarction. I—Mortality results. *JAMA*, 1982; 247: 1707-14.
- 3 Norwegian Multicenter Study Group—Timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *En Eng J Med*. 1981; 304: 801-7
- 4 Kostis JB, Byington R, Friedman LM, Goldstein S, Furberg C—Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 10: 23-42.
- 5 Mukharji J, Rude RE, Poole WK, Gustafson N et al—Risk factors for sudden cardiac death after acute myocardial infarction: two year follow-up. *Am J Cardiol*, 1984; 54: 31-6.
- 6 Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM—Multicenter post infarction research group. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*, 1984; 69: 250-9.
- 7 The Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators—Effects of encainide, flecainide, imipramine and moricizine on ventricular arrhythmias during the year after myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1988; 61: 501-9.
- 8 The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators — Preliminary report: Effect of encainide and nectainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989; 321: 406-9.
- 9 Vlay SC—Lessons from the past and reflections on the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 112-3.
- 10 Pratt CM, Brater DC, Harrel FE et al—Clinical and regulatory implications of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 103-5.