

Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC)

Martino Martinelli Filho

Introdução:

TRC é um procedimento terapêutico invasivo que tem o objetivo de corrigir disfunções eletromecânicas em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada, por meio de estimulação cardíaca artificial (ECA).

Estima-se que cerca de 5 milhões de americanos sejam afetados pela síndrome de IC^{1,2}. As elevadas taxas de mortalidade exigem a identificação precoce dessa população e a introdução imediata das medidas preventivas da evolução da síndrome. Nesse sentido, recomenda-se precocemente o uso de beta bloqueador e inibidor de enzima conversora, fármacos que reconhecidamente previnem a disfunção ventricular grave e a arritmia fatal³, na Doença Arterial Coronariana, Hipertensão Arterial Sistêmica e no Diabetes Mellitus, doenças com chances elevadas de ocorrência de IC.

Os efeitos dessas drogas sobre a mortalidade de pacientes nos estágios A e B de IC foram demonstrados nos estudos HOPE⁴ e COMET⁵: redução de 50%, em 3 anos, para 5 % no primeiro ano.

Por outro lado, pacientes com disfunção ventricular grave, estágios de IC avançados (C e D), refratários a terapia medicamentosa otimizada, se tornaram recentemente candidatos ao implante de eficientes dispositivos eletrônicos: ressincronizador cardíaco associado ou não ao cardioversor-desfibrilador (CDI)⁶.

Dissincronia Ventricular e TRC:

A TRC surgiu a partir da observação de que a presença bloqueio de ramo esquerdo (BRE) poderia proporcionar dissincronismo intra e interventricular e conseqüentemente comprometimento funcional do miocárdio⁷ (Figura 1).

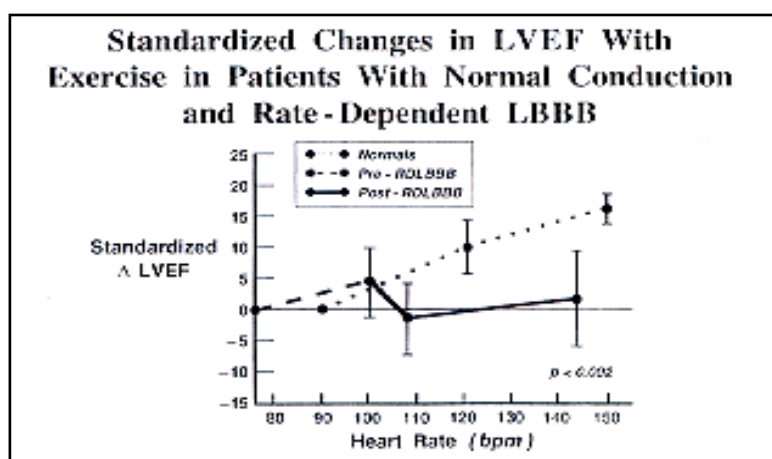


Figura 1: Gráfico demonstrativo da piora da função ventricular esquerda na presença de BRE frequência-dependente⁷.

O doppler tecidual (TDI) é considerado atualmente o método de imagem mais adequado para documentar não somente a presença do dissincronismo ventricular como também os locais de maior retardo contrátil (tabela 1).

Quanto maior a diferença temporal de instalação do fluxo na via de saída do VD e VE, maior a chance de responsividade dos pacientes submetidos à TRC (retardo médio de 45ms). Quanto maior o retardo na contração da parede lateral em relação à parede septal pelo modo M (retardo médio de 192 ms pré-implante) maior a chance de responsividade à TRC, sendo proposto o valor de corte de 130 ms para os responsivos.

Recentemente, entretanto, foram desenvolvidos com muito êxito outros modelos dessa avaliação, através da RNM^{8,9}

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de Dissincronia inter e intraventricular ao Doppler tecidual (Protocolo do Saint Mary's Hospital, Londres).**Critérios Maiores:**

- Doppler Tecidual – dissincronia intraventricular: intervalo QSVE > 55ms
- Doppler Tecidual – dissincronia interventricular: Soma da diferença dos intervalos QSVE e VD > 100ms

Critérios Menores:

- Doppler Tecidual – dissincronia intraventricular: Intervalo QSVE > 40ms
- Doppler Tecidual – Dissincronia interventricular: Soma do intervalo QSVE e VD > 40ms
- Tempo de enchimento ventricular < 40% do ciclo cardíaco
- Tempo de pré-ejeção > 140ms
- Doppler pulsado-delta QP/QA > 40ms
- Duração QRS > 130 ms

O BRE provoca retardo na ativação do VE em relação ao direito e, conseqüentemente, abertura e fechamento tardios da valva aórtica em relação à mitral. Como não há alteração dos tempos do ciclo do VD, acaba ocorrendo inversão significativa da seqüência da sístole e diástole dessa câmara, em relação ao VE, que também sofre significativa redução do seu tempo de enchimento.

O movimento septal anormal observado na maioria dos casos de BRE, conseqüente à dissincronia interventricular, resulta em gradiente de pressão anormal entre os ventrículos, aumento do diâmetro ventricular e redução da fração de ejeção do VE. Estima-se, entretanto, que mesmo em pacientes sem BRE e IC, a prevalência de dissincronia intraventricular seja elevada (27 a 53%)^{10,11}.

A TRC, introduzida em 1996 com a proposta de recuperar essas disfunções eletromecânicas, consiste no implante de um cabo-eletrodo na parede do VE, adicional à técnica convencional utilizada para marcapasso atrioventricular (AD+VD). A TRC é,

portanto, a estimulação átrio-biventricular que representa uma alternativa terapêutica aos pacientes com IC avançada. Sua base fisiopatológica é o remodelamento reverso do VE e suas diretas implicações como redução da insuficiência mitral, melhora do controle autonômico cardiovascular e periférico assim como dos fatores neuro-humorais.

Nesse sentido, vários estudos demonstraram superior desempenho cardíaco funcional, incremento da dP/dT , e melhora da pressão de pulso sob estimulação do VE, através de sua parede lateral¹². Outros sítios de estimulação, entretanto, têm demonstrado resultados satisfatórios, desde que correspondam à região de maior retardo contrátil.

A adequada escolha do sitio de estimulação do VE na TRC proporciona redução do estresse de parede, fator determinante da eficiência do procedimento. Isto porque ocorre redução da atividade simpática cardíaca e neuro-humoral periférica acompanhada de redução significativa dos níveis de norepinefrina e do peptídeo natriurético cerebral¹³. As implicações desse remodelamento humoral se refletem na melhora notável do comportamento clínico.

Avaliação do Resultado inicial da TRC

A simples análise criteriosa temporal e vetorial da despolarização, ao ECG de 12 derivações, é capaz de esclarecer se pode estar ocorrendo ressincronização ventricular.

Partindo da premissa que a estimulação simultânea ventricular, na TRC, provoca duas frentes de despolarização, a resposta da questão acima é: deve-se documentar a

morfologia híbrida do QRS assim como a redução de sua duração, em relação ao basal^{14, 15}. A ausência desses elementos pode significar que a sincronização elétrica não corresponda à mecânica, sugerindo significativa latência de captura de uma região em relação à outra. Nesses casos, é muito provável que as regiões estimuladas correspondam a cicatrizes da própria cardiopatia de base¹⁶. A única solução para tais situações é o reposicionamento do cabo-eletrodo do VE, buscando regiões livres de cicatrizes.

Resultados Clínicos

Os primeiros ensaios clínicos a respeito da TRC foram publicados na década de 90. Inicialmente consistiram em análise observacional, em pequena escala, com curto prazo de seguimento, de variáveis clínicas¹⁷⁻¹⁹. Em seguida, surgiram ensaios randomizados, em maior escala, que incluíram a análise de variáveis funcionais, mas ainda com curto prazo de seguimento (tabela 2). Os achados globais desses estudos demonstraram redução significativa da CF, melhora da qualidade de vida (QoL), incremento da distancia no tempo de 6 min e do VO2 pico, sob TRC. (figura 2).

Recentemente foram publicados os estudos, com maiores casuísticas, COMPANION²⁰ e CARE-HF²¹ (figuras 3 e 4). Foram ensaios clínicos randomizados, com desfechos relevantes: mortalidade total e taxa de hospitalização. O estudo COMPANION²⁰ incluiu um grupo que avaliou o papel coadjuvante do CDI (terapia de choque) nessa população, entretanto, os achados desses estudos demonstraram o aumento de sobrevida proporcionado pela TRC.

Tabela 2: Características dos principais ensaios clínicos sobre TRC

ESTUDO	CRITÉRIOS	GRUPOS	DESFECHOS	N
MIRACLE ²²	CF III/IV DdVE >55m FE <35% QRS ≥ 130	Randomizado Biventricular x não	Qol, CF, teste 6 min	532
PATH-CHF ²³	CF II – IV QRS ≥ 120	Biventricular x não, com cross-over-crônico P pulso – biventricular x não- teste agudo	P. pulso aórtico- agudo Qol, CF, teste 6 min- crônico	27
MUSTIC ²⁴	CF III QRS ≥ 150 FE < 35% DdVE > 60 Teste 6 min < 450 m	Biventricular x não, com cross-over	Qol, CF, teste 6 min Hospitalizações VO2 max	67
InSync III ²⁵	CF III/IV QRS ≥ 130 FE < 35% DdVE > 60	Biventricular com intervalo VV ótimo x não, com cross-over	Qol, CF, teste 6 min	264
Contak-CD ²⁶	CF III/IV QRS ≥ 130 FE < 35% DdVE > 60	Biventricular com intervalo VV ótimo x não com cross-over	Qol, CF, teste 6 min	581
COMPANION ²⁰	CF III/IV QRS ≥ 130 FE < 35% DdVE > 60	Terapia medicamentosa ótima (TMO) x TMO + biventricular x TMO + biventricular + CDI	Mortalidade combinada com internação por IC descompensada ou utilização de droga vasoativa	1520
CARE-HF ²¹	CF III/IV QRS ≥ 150 ou > 120 com Eco FE ≤ 35% DdVE ≥ 60	Biventricular x não, com cross-over	Mortalidade, Qol, variáveis Eco, avaliação neuro- humoral	813

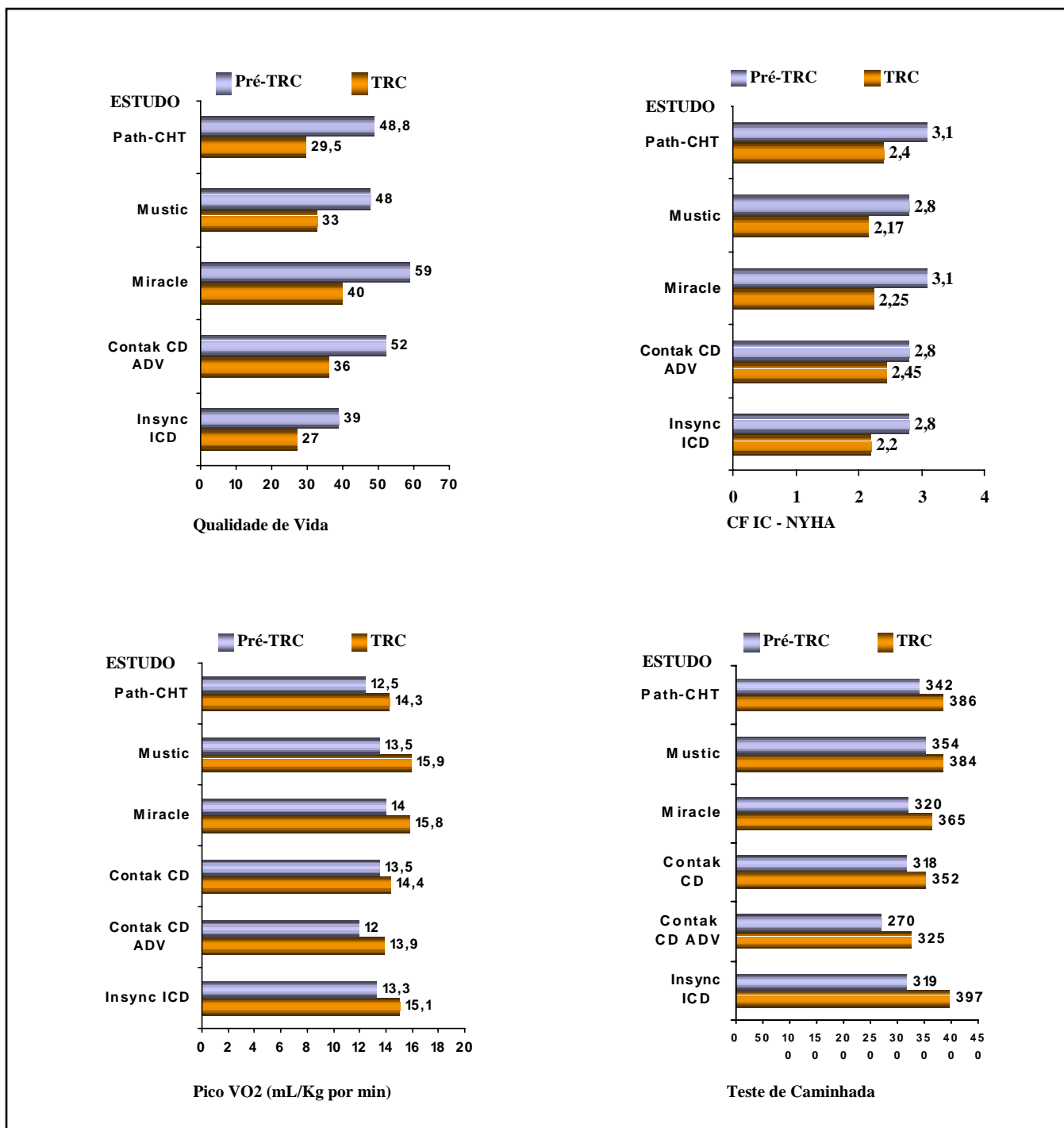


Figura 2: Resultados das Avaliações dos ensaios sobre TRC ²²⁻²⁶

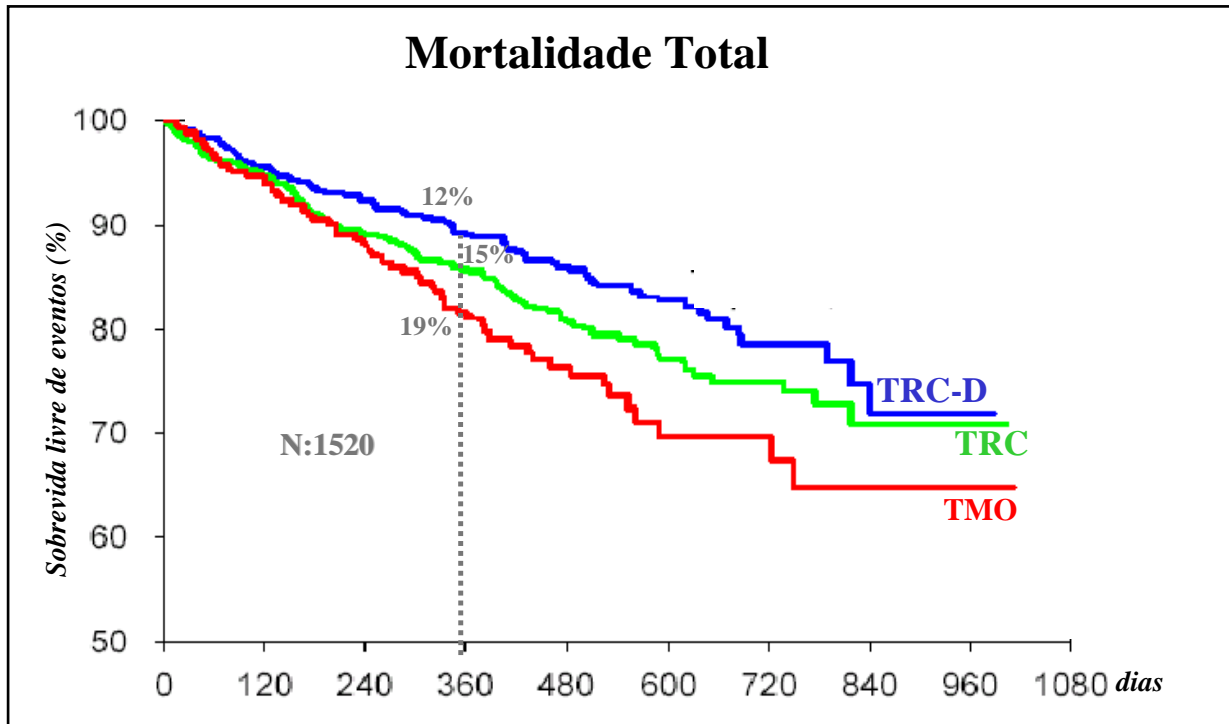


Figura 3: Resultado do estudo COMPANION²⁰ demonstrando redução da mortalidade total e/ou taxa de hospitalizações.

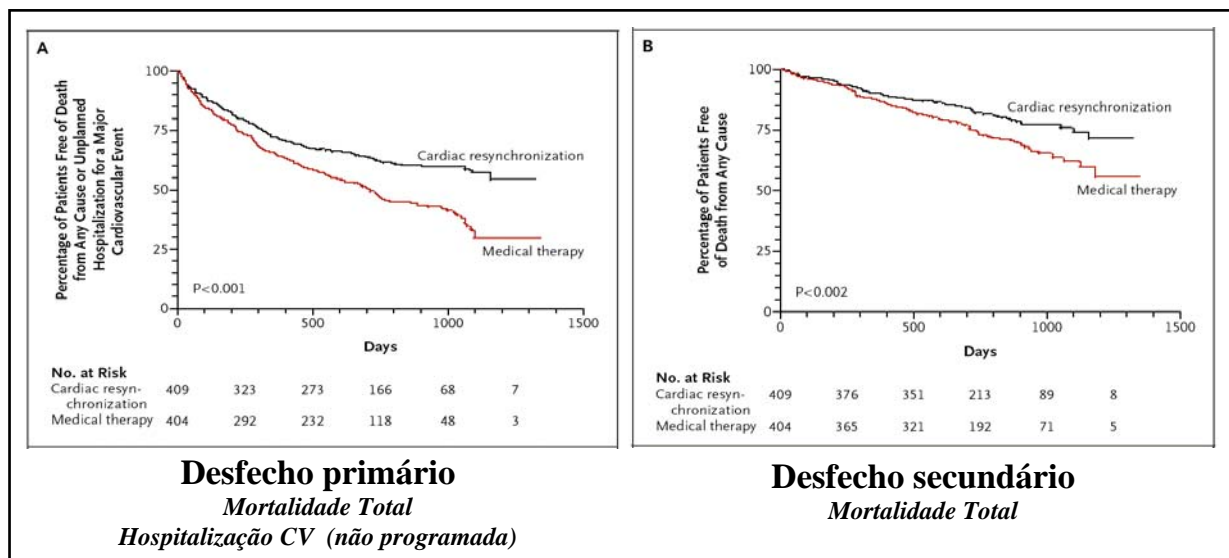


Figura 4: Resultados do estudo CARE-HF²¹, demonstrando redução da mortalidade total e taxa de hospitalizações.

Recente metanálise, publicada no final de 2006, criteriosamente avaliou os achados dos principais estudos relacionados à TRC desde 2003²⁷ (figura 5). Foram incluídos 8 grandes ensaios com 3380 pacientes; em seguimento médio de 29,4 meses foram observados 524 óbitos^{20,21,22,24,26,28,29,30}. Somente os dois maiores estudos randomizados (COMPANION²⁰ e CARE-HF²¹) selecionaram cerca de 2400 pacientes em vários centros (128 nos Estados Unidos e 82 na Europa). Os achados da metanálise revelaram que a TRC proporcionou redução marcante da mortalidade (Odds ratio de 0.72, 95% e IC 0.59 a 0.88), assim como da taxa de hospitalizações por IC, (Odds ratio 0.55, 95%, IC 0.44 a 0.68). A análise da qualidade de vida variou de 3 a 6 meses, sendo que todos demonstraram melhora significativa, apesar da heterogeneidade dos critérios de tempo de avaliação.

O NNT foi estimado em 11, ou seja, é necessário implantar 11 ressincronizadores para salvar 1 vida em 2,5 anos. Entretanto, se extrapolarmos para o período médio de longevidade dos dispositivos (6 anos), será necessário implantar 5 dispositivos para evitar 1 óbito.

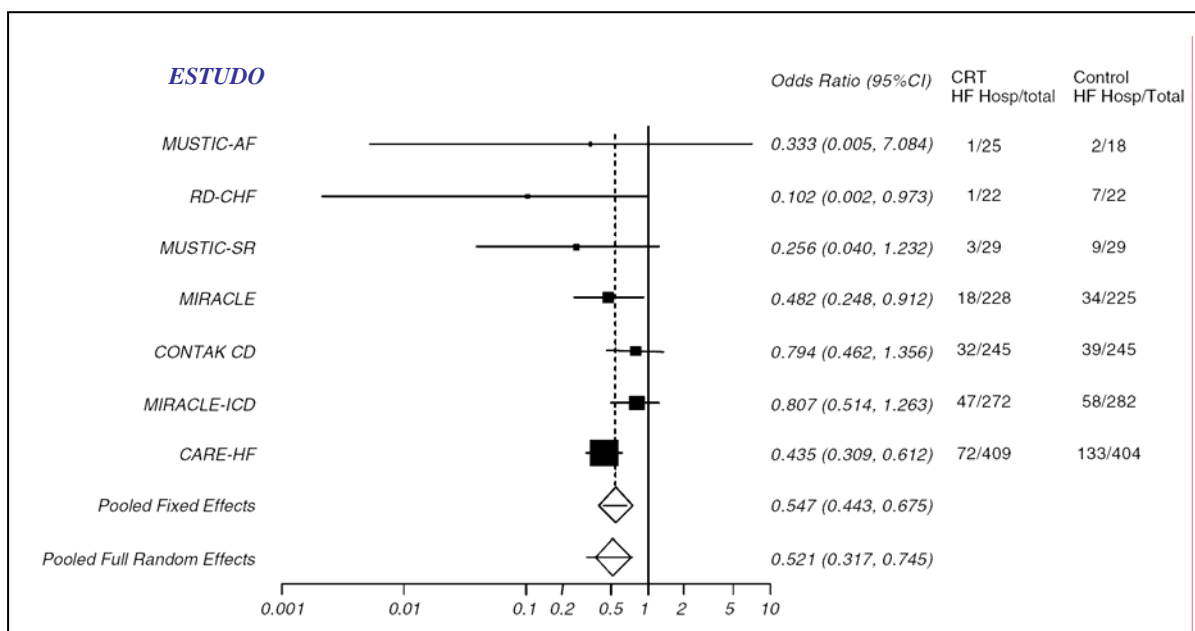


Figura 5: Redução de mortalidade total, proporcionada pela TRC, conforme estudo metanalítico²⁷

As evidências científicas acima descritas embasaram as diretrizes atuais que definem as indicações Classe I (Nível A) para TRC (ACC/AHA-2005)³¹ pacientes com IC avançada, Fração de Ejeção do VE ≤ a 35%, ritmo sinusal, CF NYHA III, ou sintomas de CF IV, a despeito da terapia medicamentosa otimizada, na presença de dissincronia cardíaca, definida por duração do QRS ≥ a 120 ms.

CDI em pacientes submetidos à TRC

A alta prevalência de TV/FV nos pacientes com IC avançada e os achados recentemente publicados sobre prevenção primária de MSC sugerem que candidatos à TRC também tenham indicação de CDI. Isto porque, os estudos SCD-HeFT³² e DEFINITE³³, demonstraram aumento de sobrevida proporcionada pelo CDI, em pacientes com perfil clínico semelhante aos candidatos à TRC.

O primeiro estudo a avaliar essa temática específica foi o CONTAK-CD²⁶: multicêntrico, randomizado, duplo-cego com 581 pacientes, dentre os quais 67% estavam em CF ICC

III/IV. Em seguimento médio de 4,5 anos, ocorreu redução de 23% da mortalidade comparada ao grupo controle (TRC desativada).

Os achados do estudo COMPANION²⁰, entretanto, constituem a maior evidencia de prevenção primária de MSC na TRC. A população total foi 1520 e num dos seus braços foi registrada redução significativa da Mortalidade Total, por efeito do CDI.

Apesar disso, a indicação de CDI como prevenção primária de MSC na em cândi dados a TRC precisa ser melhor avaliada em nosso meio, considerando a atual política de saúde publica brasileira e a custo-efetividade desses dispositivos.

Nesse sentido, novos estudos devem ser aguardados para a tomada de posição definitiva em política de saúde, com população estratificada em relação ao risco de MSC.

REFERÊNCIAS:

1. Remme WJ, Swedberg K, Task Force for diagnosis and treatment of Chronic heart Failure, European Society of cardiology. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22:1527-60.
2. Davies M, Hobbs F, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in echocardiographic Heart of England Screening Study: a population based study. Lancet 2001; 358:439-44.
3. Moss AJ, Hall WJ, Klein H, 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: 1933-40.
4. The Heart Outcomes Prevention evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patient. N Engl J Med 2000; 342:145-155.
5. Poole-Wilson PA, Swedberg K, et al., and COMET investigators. Comparison of Carvedilol and Metoprolol on clinical outcomes in patients with Chronic Heart Failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial: randomized controlled trial. Lancet 2003;362:7-13.
6. Bristow MR, Saxon LA, Botteron G, et al., for the COMPANION investigators. Cardiac resynchronization Therapy (CRT) reduces hospitalizations, and CRT+ implantable defibrillator (CRT+D), reduces mortality in chronic heart failure: Results of the COMPANION trial. Retrieved August 29, 2003, from the WWW: <http://www.uchsc.edu/cvi/clb.pdf> .
7. Bramlet DA, Morris KG, et al. Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. Circulation 1983; 67:1059-65.
8. Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High Prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. Heart 2003; 89:54-60.
9. Bax JJ, Molhoek SG, et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2003; 91:94-7.
10. Shamin W, Francis DP, Coats AJS. Intraventricular conduction delay: a predictor of mortality in chronic heart failure? Eur Heart J 1989; 10:47.
11. Gottipaty VK, Krelis SP, et al. For the VEST investigators. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1999; 33:145.

12. Auricchio A, Stelbrink C, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design and end-points of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999; 83:130-5D.
13. Francis GS, Cohn JN, et al. For the V-HeFT Va cooperative studies Group. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure: relations to survival and the effects of therapy in VHeFT II. *Circulation* 1993; 87 Suppl; VI-40-8.
14. Thompson C, Tsiperfal A. Why does the QRS morphology of paced beat change in patients with biventricular cardiac pacing systems? *Prog Cardiovasc Nurs* 2002; 17: 101-103.
15. Alonso C, Leclercq C, Victor F, et al. Electrocardiographic predictive factors of long term clinical improvement with multi-site biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84:1417-21.
16. Contini C, Berti S, Arlotta C, et al. Histologic evidence of myocardial damage in apparently healthy subjects with ventricular arrhythmias and myocardial dysfunction. *Clin Cardiol* 1992; 15:529-33.
17. Saxon LA, Kerwin WF, et al. Acute effects of intraoperative multisite pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:13-21.
18. Cazeau S, Ritter P, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:1974-9.
19. Cazeau S, Ritter P, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19:1748-57.
20. Britow MR, Saxon La, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2;40-50.
21. Cleland JGF, Daubert JC, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352(15): 1539-49.
22. Abraham WT, Fisher WG, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-53.
23. Auricchio A, Stellbrink C, et al. Long-Term Clinical Effect of Hemodynamically Optimized Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Ventricular Conduction Delay. *Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-33.
24. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Longterm benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.

25. Gras D, Leclercq C, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur Heart J Failure* 2002; 4:311-20.
26. Thackray S, Coletta A, et al. Clinical trial update: Highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. *Eur Heart J Failure* 2001; 3:491-4.
27. Freemantle N, Tharmanathan P, et al. Cardiac resynchronization for patients with heart failure due to a left ventricular systolic dysfunction – a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Failure* 2006; 8:433-40.
28. Leclercq C, walker S, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J Failure* 2002; 23:1780-7.
29. Leclercq C, Cazeau S, et al. Upgrading from right ventricular pacing to biventricular pacing in previously paced patients with advanced heart failure: a randomized controlled study (The RD-CHF trial)- abstract. European Society of Cardiology Congress. Vienna. Áustria 3 september 2003.
30. Higgins SL, Hummebl JD, et al. Cardiac Resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1454-9.
31. Hunt SA, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(6):1-e82.
32. Bardy GH, Lee KL, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
33. Kadisk A, Dyer A, et al. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.