



COMENTÁRIO EDITORIAL

Resposta universal à terapêutica de ressincronização cardíaca – um desafio por resolver



Universal response to cardiac resynchronization therapy: A challenge still to be overcome

António Hipólito Reis ^{a,b,*}

^a Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar do Porto EPE, Porto, Portugal

^b Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Disponível na Internet a 9 de junho de 2017

A terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) tem vindo a estabelecer-se, ao longo dos últimos anos, como um pilar bem implementado na abordagem da insuficiência cardíaca crónica (icc) em doentes selecionados, com disfunção moderada a severa do ventrículo esquerdo, associada à perturbação da condução intraventricular e refratários à terapêutica médica otimizada.

Após os trabalhos pioneiros de Cazeau et al., em 1994¹, surgiram vários estudos clínicos, em mais de 4000 doentes²⁻⁸, que validaram esta opção de tratamento, considerando-a, em 2005, uma indicação de classe I, com nível de evidência A⁹. Posteriormente, muitos outros ensaios foram dedicados a esta importante área da medicina, estando a TRC reconhecida hoje como uma das medidas terapêuticas mais certificadas^{10,11}.

Apesar do cuidado na atribuição do seu papel como uma estratégia eficaz, tem sido documentada, em estudos multicêntricos e aleatorizados, uma percentagem significativa de insucesso na resposta, que ronda os 20-40%, dependendo do critério utilizado¹².

É de salientar que a determinação da resposta à terapêutica está, também, dificultada por não existir uniformização da própria definição de respondedor.

O efeito da TRC pode evidenciar-se a vários níveis, podendo observar-se um benefício agudo no perfil hemodinâmico muito precoce, isto é, logo nos primeiros dias após a colocação do sistema de *pacings* biventricular, e que se reflete: 1) na diminuição da fadiga, na sensação de conforto no batimento cardíaco e na melhor tolerância ao decúbito; 2) numa repercussão clínica, evidenciada pela melhoria da qualidade de vida, da capacidade funcional e do aumento na tolerância ao exercício; e 3) também uma recuperação estrutural. Este último aspeto é aquele que constitui a medida mais adequada da resposta à terapêutica. Expressa-se pelas manifestações, entre outras, da redução dos volumes ventriculares, do aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e da diminuição da insuficiência mitral funcional.

Esta evolução favorável anatomofuncional, também designada por *remodelagem inversa*^{13,14}, tem um impacto muito significativo na redução dos eventos clínicos, tais como a diminuição dos episódios de descompensação da insuficiência cardíaca, a redução das hospitalizações e o efeito positivo na mortalidade cardiovascular, incluindo a morte súbita.

Mesmo assim, reconhece-se que nas diversas fases do processo a eficácia da TRC depende de muitos fatores, entre os quais tem prioridade a seleção dos candidatos.

A ICC é uma condição clínica que pode ter distintas etiologias, com a consequente diferença nas propriedades da resposta. Verifica-se, também, que o comportamento mecânico, consequentemente funcional, que esteja na base

DOI do artigo original: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.10.010>

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: a.hipolitoreis@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2017.04.002>

0870-2551/© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

da dessincronia cardíaca, pode ser variável em diferentes doentes, na presença do mesmo padrão eletrocardiográfico de perturbação da condução cardíaca intraventricular.

Pelo exposto, compreende-se que o sucesso desta terapêutica exige sempre a presença de dessincronia mecânica (expressa na manifestação elétrica correlativa), alteração que tem sido difícil de padronizar, apesar de todos os esforços nesse sentido, designadamente pela contribuição da ecocardiografia para a seleção dos candidatos para a TRC¹⁵. Acresce-se, ainda, que a existência (ou não) de viabilidade do miocárdio, a extensão da cicatriz (fibrose) e a variabilidade da anatomia venosa do seio coronário, são condições que podem comprometer o grau de sucesso, muitas vezes não avaliadas antes de avançar para a aplicação do dispositivo de ressincronização. Outras questões referidas que também podem fazer variar a resposta são a experiência do centro, a otimização da terapêutica médica e da programação do dispositivo, que devem acompanhar a evolução da situação clínica e estrutural, e, ainda, um programa de reabilitação cardíaca adequado, que pode potenciar uma resposta mais rápida e de maior magnitude.

A TRC, quando efetuada mais precocemente no decurso da doença, poderá não ser tão evidente o benefício clínico, face à presença, ainda, de uma capacidade funcional preservada, mas com base na medicina preventiva, pode impedir-se a história natural da doença, que se reflete na *remodelagem cardíaca* progressiva – alterações estruturais no sentido da disfunção –, colocando o doente em risco de eventos cardíacos potencialmente fatais, como, por exemplo, o edema agudo do pulmão e a disritmia ventricular maligna, dificultando, também, o grau de *remodelagem inversa*. É igualmente importante referir que a ausência de agravamento da sintomatologia, ao impedir a progressão da doença, é já um sinal positivo de resposta, face ao conhecimento da evolução natural desta patologia.

Neste sentido, com base na evidência científica demonstrada por três grandes estudos de referência, tornou-se recomendada a orientação dos candidatos para a TRC em fases menos sintomáticas da doença – classes I e II da NYHA (inicialmente destinada aos doentes em classe III–IV da NYHA), potenciando o seu benefício, evitando atingir de fases avançadas da doença. Refiro-me: 1) ao estudo *RESynchronization reVERses Remodeling in Systolic left ventricular dysfunction* (REVERSE)¹⁶, que evidenciou uma *remodelagem inversa* significativa nesta fase da doença; 2) ao estudo *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy* (MADIT-CRT)¹⁷, em que se menciona uma diminuição das hospitalizações; e 3) ao estudo *Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial* (RAFT)¹⁸, que apura uma redução significativa da mortalidade no grupo dos doentes com a TRC ativada.

Na minha opinião, conforme já relatado em alguns trabalhos^{19,20}, um dos fatores que, também, pode ser relevante, é o local da estimulação ventricular esquerda, na presença de insuficiência mitral funcional, situação que é frequente e está associada a um pior prognóstico²¹. A possibilidade de estimular no segmento mais proximal da parede posterolateral permite melhorar a coaptação dos folhetos da válvula mitral, antecipando a despolarização e, conseqüentemente, a contração do músculo papilar posterior

que se encontre atrasado, em resultado da perturbação da condução elétrica, intraventricular esquerda. Esta intervenção favorece a redução da regurgitação mitral funcional que, em conjunto com a ocorrência da *remodelagem inversa* – redução das cavidades, bem como do anel mitral –, promove uma resposta mais marcada à TRC.

A evolução tecnológica tem promovido a eficácia da TRC, nomeadamente, pelo desenvolvimento dos elétrodos, de menor diâmetro, aumentando o sucesso do procedimento, permitindo a otimização do posicionamento do próprio elétrodo. O aparecimento de elétrodos quadripolares mostrou a possibilidade de aumentar o número de respondedores, ao admitir diferentes opções de estimulação²², e em alguns dispositivos, através da estimulação simultânea por mais do que um pólo²³. Estes elétrodos conseguem, igualmente, evitar o inconveniente da estimulação diafragmática, a qual pode implicar interrupção da terapêutica ou levar à necessidade de uma revisão cirúrgica para o seu reposicionamento, com os conseqüentes riscos inerentes aos de uma reintervenção²⁴. No respeitante às possibilidades de estimulação ventricular, deve ser, também, considerada a estimulação em mais do que um local do ventrículo direito (VD) ou esquerdo, através da utilização de sistemas com três elétrodos, técnica que parece estar associada a um incremento do débito cardíaco e a uma redução da duração do complexo QRS²⁵.

Também relativamente à evolução tecnológica, foi possível o aparecimento da monitorização remota que garantiu uma maior segurança, ao detetar problemas com o sistema e antecipar a sua resolução; tornou exequível a vigilância da evolução clínica do doente, nomeadamente da insuficiência cardíaca, pela informação de vários parâmetros; permitiu, ainda, a verificação adequada da percentagem da estimulação biventricular eficaz e, deste modo, um efeito otimizado da ressincronização que é reconhecida, hoje, como determinante para uma eficácia na resposta à TRC. Quando conseguida essa estimulação acima de 97%, foi demonstrado: 1) um efeito significativo na diminuição da mortalidade por insuficiência cardíaca, 2) um aumento no grau de *remodelagem inversa* e 3) uma diminuição da mortalidade global²⁶. Esta aplicação tem, ainda, maior utilidade na presença de fibrilhação auricular ou de atividade ectópica ventricular frequente²⁷.

Na tentativa de objetivar as condições que podem potenciar ou impedir uma resposta positiva do candidato à TRC, tem existido da parte da comunidade médica um esforço enérgico na procura de uma solução para esta questão, com a realização de vários estudos e meta-análises.

Reconhece-se hoje que a cardiomiopatia não isquémica²⁸, o sexo feminino²⁹, a presença de bloqueio de ramo esquerdo, principalmente se o complexo QRS apresentar uma duração superior a 150 ms e o ritmo sinusal, são as condições que oferecem maior potencial de resposta benéfica à TRC. O tipo de elétrodo ventricular esquerdo e a sua localização, a programação do dispositivo e a experiência do operador são também importantes. A fibrilhação auricular^{30,31}, se associada a ablação do nó auriculoventricular ou a controlo farmacológico eficaz da frequência cardíaca, de forma a assegurar, aproximadamente, 100% de *pacings* biventricular, deve ser considerada, sem reservas, para TRC. A existência de cardiopatia isquémica, principalmente se aliada a cicatriz extensa³² na zona

alvo a estimular (parede posterolateral), e a presença de outras comorbidades, como a doença renal crônica ou patologia valvular significativa, são situações que têm sido apontadas como limitantes do sucesso. Por outro lado, as presenças de bloqueio do ramo direito³³ e de complexo QRS estreito (< 120 ms)³⁴, devem ser consideradas como fatores de exclusão para este tipo de tratamento.

Outra condição muito importante, que deve ser equacionada na avaliação do candidato à TRC, é a disfunção do VD, cujo papel tem sido alvo de debate e investigação, ao longo dos últimos tempos, e que tem gerado controvérsia, com resultados aparentemente antagônicos, em diferentes estudos. A sua principal causa é a disfunção crônica do ventrículo esquerdo (VE), representando, frequentemente, um estágio avançado da doença. Adicionalmente, constitui um preditor robusto e independente de mortalidade em doentes com ICC, secundária a disfunção do VE^{35,36}.

A presença de disfunção do VD é considerada, por alguns autores, como condição não impeditiva de referência para TRC³⁷. Esta perspetiva é suportada pelos resultados de alguns estudos que mostraram uma melhoria significativa nas dimensões e na função do VD após TRC^{38,39} e, também, pela possibilidade de recuperação da função do VD pela ação da própria terapêutica⁴⁰.

Contrariamente a esta perspetiva otimista, outros autores têm defendido que o compromisso da função do VD, de base, pode limitar significativamente a capacidade de ocorrência de *remodelagem inversa* do VE, face à TRC, assumindo mesmo tratar-se de uma característica que possui um importante valor prognóstico discriminativo, identificando um subgrupo de doentes já com *remodelagem cardíaca* extensa e, portanto, sem potencial benefício do efeito da TRC⁴¹⁻⁴⁴.

Na sequência do exposto anteriormente, salienta-se a importância do estudo proposto por Abreu et al.⁴⁵, publicado neste número da revista, intitulado *Preditores de resposta à terapêutica de ressincronização cardíaca: um estudo cohort prospetivo*, que aborda esta polémica e ajuda a esclarecer o papel da função do VD. Os autores verificaram que entre as várias características de base que podem influenciar a resposta ecocardiográfica à TRC, apenas a função do VD preservada, refletida no valor da *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) > 15 mm, se revelou como um preditor independente de resposta ecocardiográfica positiva, definida neste estudo por uma melhoria na fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 5%. Foi, também, observado por estes autores que o grupo de doentes que apresentava, na avaliação inicial, uma TAPSE < 15 mm, não evidenciou resposta à TRC, pelo que, à partida, pode ajudar a identificar um grupo de doentes a excluir desta terapêutica.

Mais uma vez se salienta a importância da orientação dos doentes para TRC numa fase mais precoce da doença, evitando a evolução natural para disfunção do VD e comprometendo, desta forma, o grau de resposta.

Muito provavelmente, num futuro próximo, a seleção dos candidatos será feita com ajuda de *scores* que tenham em conta diversas variáveis, de forma a encontrar um balanço ponderado para a proposta ou a rejeição do doente para a TRC. Existem já algumas recomendações para a utilização destas ferramentas na tomada da decisão^{46,47}.

Conclui-se, portanto, que é desejável continuar a investigação científica para definição das características

indicadoras de resposta à TRC, de forma a fazer uma seleção adequada dos candidatos que vão usufruir a excelência desta modalidade de tratamento e esclarecer as condições limitantes da resposta benéfica impedindo a sua aplicação em casos inadequados, evitando a exposição a um risco desnecessário e a uma má gestão dos recursos.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Referências

1. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17:1974-9.
2. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol.* 1999;83(suppl):130D-5D.
3. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344:873-80.
4. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845-53.
5. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Safety and efficacy of combined cardiac resynchronization therapy and implantable cardioversion defibrillation in patients with advanced chronic heart failure. The Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) trial. *JAMA.* 2003;289:2685-94.
6. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-50.
7. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure (the Cardiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Trial). *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49.
8. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, 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.
9. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guidelines 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): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005;112:e154-235.
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128:1810-52.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2016;37:2129-200.
12. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in

- heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace*. 2012;14:1236–86.
13. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:1985.
 14. Saxon LA, de Marco T, Schafer J, et al. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation*. 2002;105:1304.
 15. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117:2608–16.
 16. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834–43.
 17. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329–38.
 18. Tang ASL, Wells GA, Taljic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385–95.
 19. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:765–70.
 20. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, et al. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: Insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1619–25.
 21. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:382–8.
 22. Bencardino G, di Monaco A, Russo E, et al. Outcome of patients treated by cardiac resynchronization therapy using a quadripolar left ventricular lead. *Circ J*. 2016;80:613–8.
 23. Osca J, Alonso P, Cano, et al. The use of multisite left ventricular pacing via quadripolar lead improves acute haemodynamics and mechanical dyssynchrony assessed by radial strain speckle tracking: initial results. *Europace*. 2016;18:560–7.
 24. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation*. 2010;122:1553–61.
 25. Marques P, Nobre Menezes M, Lima da Silva G. Triple-site pacing for cardiac resynchronization in permanent atrial fibrillation – acute phase results from a prospective observational study. *Rev Port Cardiol*. 2016;35:331–8.
 26. Ruwald AC, Kutiyifa V, Ruwald MH, et al. The association between biventricular pacing and cardiac resynchronization therapy-defibrillator efficacy when compared with implantable cardioverter defibrillator on outcomes and reverse remodelling. *Eur Heart J*. 2015;36:440–8.
 27. Leclercq C, Padeletti L, Cihák R, et al. Incidence of paroxysmal atrial tachycardias in patients treated with cardiac resynchronization therapy and continuously monitored by device diagnostics. *Europace*. 2010;12:71–7.
 28. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ, et al. Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic and non ischaemic cardiomyopathy in MADIT-CRT. *Eur Heart J*. 2011;32:1622–30.
 29. Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:813–20.
 30. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:712.
 31. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1160.
 32. Hummel JP, Lindner JR, Belcik JT, et al. Extent of myocardial viability predicts response to biventricular pacing in ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2005;2:1211–7.
 33. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123:1061.
 34. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*. 2007;357:2461–71.
 35. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:948–54.
 36. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183–8.
 37. Damy T, Ghio S, Rigby AS, et al. Interplay between right ventricular function and cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CARE-HF trial (Cardiac Resynchronization-Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2153.
 38. Bleeker GB, Schalij MJ, Nihoyannopoulos P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts right ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2264–9, 10.
 39. Rajagopalan N, Suffoletto MS, Tanabe M, et al. Right ventricular function following cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007;100:1434–6.
 40. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117:1717–31.
 41. Field ME, Solomon SD, Lewis EF, et al. Right ventricular dysfunction and adverse outcome in patients with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2006;12:616–20.
 42. Scuteri L, Rordorf R, Marsan NA, et al. Relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular function in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:1040–9.
 43. Tabereaux PB, Doppalapudi H, Kay GN, et al. Limited response to cardiac resynchronization therapy in patients with concomitant right ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:431–5.
 44. Alpendurada F, Guha K, Sharma R, et al. Right ventricular dysfunction is a predictor of non-response and clinical outcome following cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:68.
 45. Abreu A, Oliveira M, Cunha PS, on behalf of BETTER-HF investigators. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy: A prospective cohort study. *Rev Port Cardiol*. 2017;36:417–25.
 46. Gasparini M, Klersy C, Leclercq C, et al. Validation of a simple risk stratification tool for patients implanted with cardiac resynchronization therapy: the VALID-CRT risk score. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:717–24.
 47. Khatib M, Tolosana JM, Trucco E, et al. Eaarn score, a predictive score for mortality in patients receiving cardiac resynchronization therapy based on pre-implantation risk factors. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:802–9.