

Uso de marcapasso na síncope neuromediada

Use of pacemaker in neurally mediated syncope

Walter Duarte Batista Junior¹, Ricardo Ferreira Silva², Kleber Oliveira de Souza³, Remy Nelson Albornoz Vargas⁴, Juan Carlos Pachón Mateos⁵, José Carlos Pachón Mateos⁶

Resumo: A síncope neuromediada é causada por hipofluxo cerebral transitório gerado por bradicardia e hipotensão. O uso de marcapasso para tratamento dessa enfermidade em pacientes com *tilt test* (teste de inclinação) positivo foi estudado inicialmente de forma não randomizada. Os primeiros estudos randomizados não eram cegos e mostraram benefício muito grande na redução de eventos. No entanto, estudos cegos não confirmaram esse benefício. Outra investigação sobre mecanismos de síncope mostrou que nem sempre o que é observado no *tilt test* se correlaciona com evento clínico. O monitor de eventos foi inserido na prática clínica e o uso de marcapasso como tratamento foi benéfico no grupo de pacientes com mais de 40 anos de idade, síncope espontânea, bradicardia ou pausas prolongadas, mesmo assintomáticas.

Descritores: Marcapasso Cardíaco Artificial; Síncope; Síncope Vasovagal.

Abstract: The neurally mediated syncope is caused by transient low flow to the brain generated by bradycardia and hypotension. The use of pacemakers for the treatment of this disease in patients with positive tilt test was initially studied in a non-randomized manner. The first randomized trials were not blinded and showed a very large benefit in reducing events. However, blinded studies did not confirm this benefit. Another research on syncope mechanisms showed that what is observed in the tilt test is not always correlated with clinical events. The use of event monitors was included in the clinical practice and the use of pacemakers was beneficial in patients over 40 years of age, with spontaneous syncope, bradycardia, prolonged or even asymptomatic pauses.

Keywords: Artificial Pacemaker; Syncope; Vasovagal Syncope.

Introdução

A síncope neuromediada caracteriza-se pela perda da consciência por um período transitório, com recuperação espontânea e sem sequela neurológica. É causada por hipofluxo cerebral gerado

por um reflexo inapropriado de hipotensão e bradicardia. O uso do *tilt test* (teste de inclinação) em pacientes com síncope evidencia alta prevalência de bradicardia associada ao quadro. Esse fato fez nascer o interesse em utilizar marcapasso na síncope.

Trabalho realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

1. Médico, especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), residência em Arritmia e Marcapasso no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP, Brasil. **2.** Médico, especialista em Cardiologia pela SBC, residência em Arritmia e Marcapasso no IDPC, São Paulo, SP, Brasil. **3.** Médico, especialista em Cardiologia pela SBC, residência em Arritmia e Marcapasso no IDPC, São Paulo, SP, Brasil. **4.** Médico assistente do Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do IDPC, Hospital do Coração da Associação Sanatório Sírio (HCor), São Paulo, SP, Brasil. **5.** Doutor em Cardiologia, médico assistente do Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do IDPC e HCor, São Paulo, SP, Brasil. **6.** Pós-doutorado em Eletrofisiologia, chefe do Setor de Estimulação Cardíaca Artificial do IDPC e do Setor de Eletrofisiologia do HCor, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Walter Duarte Batista Junior. Rua Desembargador Carlos Xavier Paes Barreto, 380 – ap. 502 – Mata da Praia – Vitória, ES, Brasil – CEP 29065-330
E-mail: walterdbj@gmail.com

Artigo submetido em 12/2014 e publicado em 12/2014.

Revisão de estudos

A utilização do marcapasso na síncope foi inicialmente estudada em trabalhos não randomizados realizados na década de 1990. Os resultados iniciais foram controversos em relação à redução dos eventos sincopais^{1,2}, o que motivou o surgimento de trabalhos randomizados.

Os primeiros trabalhos randomizados não eram cegos, uma vez que o grupo controle não era submetido ao implante de marcapasso. A razão para esse desenho residia no fato de que, diante de um benefício ainda duvidoso, não seria ético submeter o grupo controle a uma terapia tão invasiva sem utilizá-la.

O *North American Vasovagal Pacemaker Study* (VPS)³, publicado em 1999, estudou 54 pacientes com *tilt test* positivo, com média de idade de 43 anos, e foi interrompido precocemente após diminuição de 85% dos episódios de síncope (Figura 1). O grupo marcapasso recebia a programação *Rate Drop Response*, que, ao perceber uma queda súbita da frequência cardíaca, promove estimulação com frequência acima da programada por um tempo determinado. Apesar da diminuição expressiva no desfecho principal, não houve diminuição dos episódios de pré-síncope. Esse fato sugeria que o marcapasso, ao resolver o problema da bradicardia, seria capaz de resolver a síncope, mas por não resolver a hipotensão associada ao quadro não melhorava a pré-síncope.

Outros dois trabalhos^{4,5} foram publicados na sequência, com desenhos semelhantes, comparando o uso do marcapasso à ausência de tratamento e ao uso de betabloqueador, com resultados ainda melhores que os encontrados no VPS. Isso provavelmente ocorreu pelo perfil dos pacientes, que eram mais idosos e apresentavam mais comumente assistolia no *tilt test*, sugerindo padrão mais grave.

Apesar dos resultados muito promissores encontrados nesses trabalhos iniciais, ainda havia a

necessidade de estudos cegos, já que existia o risco de viés pelo fato de o grupo controle não receber o dispositivo.

Em 2003 foi publicado o VPS II⁶, com população semelhante à do estudo VPS. Os dois grupos receberam implante de marcapasso e foram posteriormente randomizados para os grupos DDD (ligado) e ODO (desligado). O acompanhamento em 6 meses não evidenciou diferença entre os grupos (Figura 2). O *Vasovagal Syncope and Pacing Trial* (SYNPACE)⁷ possuía desenho semelhante e estava com metade do recrutamento planejado à época da publicação do VPS II. Como não foi evidenciada superioridade no grupo com marcapasso ligado, o estudo foi interrompido precocemente.

Dessa forma, a indicação do uso de marcapasso para tratamento de síncope vasovagal, que inicialmente parecia ser uma ótima terapia em trabalhos abertos, mostrou-se sem efeito em estudos cegos.

Em paralelo às investigações iniciais sobre o uso de marcapasso na síncope, outro grupo estudava os mecanismos da síncope por meio de uma nova tecnologia: os monitores implantáveis de eventos. Publicado em 2001, o *International Study on Syncope of Uncertain Etiology* (ISSUE)⁸ investigou os mecanismos da síncope por meio do implante de monitores de eventos em pacientes com eletrocardiograma normal, aparentemente sem cardiopatia e com *tilt test* positivo ou negativo. Observou-se que a recorrência de síncope foi muito semelhante nos dois grupos, o que gerou uma dúvida sobre a eficácia do *tilt test* em prever a recorrência de síncope. A maioria dos casos de síncope foi causada por assistolia decorrente de parada sinusal. No grupo com *tilt test* positivo, a resposta encontrada no exame nem sempre foi a observada no momento da síncope. Outro achado foi que nenhum evento de pré-síncope foi associado a bradicardia, o que mostra que a pré-síncope não parece ser uma síncope abortada ou mesmo um evento menos grave do mesmo tipo.

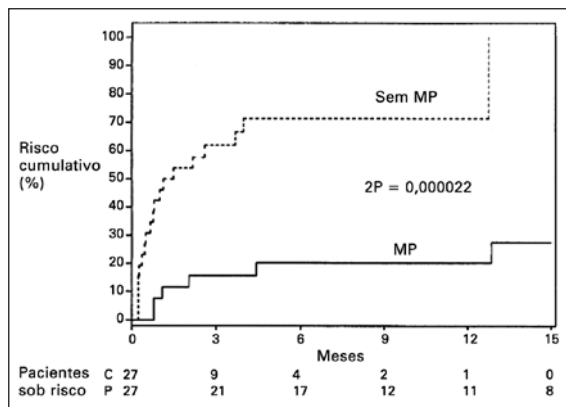


Figura 1: Tempo para recorrência de síncope nos grupos com e sem marcapasso no estudo VPS. MP = marcapasso.

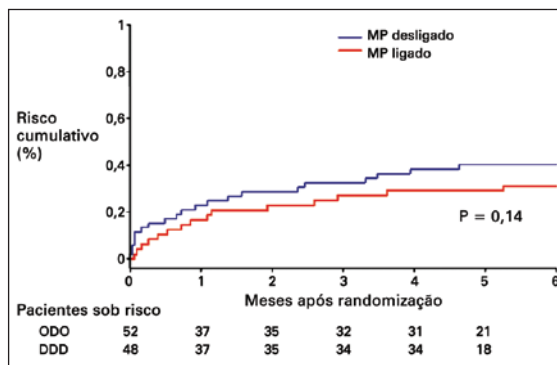


Figura 2: Tempo para primeira recorrência de síncope com marcapasso ligado ou desligado no estudo VPS II. DDD = marcapasso ligado; MP = marcapasso; ODO = marcapasso desligado.

Após o implemento do procedimento na prática clínica, passou-se a utilizar a terapia baseada nos achados do monitor implantável. O ISSUE 2⁸ avaliou de forma observacional o benefício dessa estratégia, estudando 392 pacientes com síncope neuromediada submetidos a implante do monitor de eventos. Em uma fase inicial de acompanhamento de 2 anos, a recorrência de síncope foi de 36%. A partir do episódio começava a segunda fase, na qual, de acordo com o achado, a terapia poderia ser implantada. Metade dos pacientes recebeu alguma terapia. A maior parte dos eventos mais uma vez foi decorrente de assistolia e o marcapasso foi a terapia mais usada. De acordo com os achados, também foram utilizados fármacos antiarrítmicos, ablação por cateter e cardiodesfibrilador. A maioria dos pacientes do grupo que não recebeu tratamento não apresentava arritmia, mas 26% apresentavam assistolia ou bradicardia e não receberam marcapasso. O grupo que recebeu terapia apresentou diminuição da recorrência de síncope de 80%, demonstrando que a terapia da síncope baseada em eventos arrítmicos achados de forma espontânea diminuía sua recorrência.

No entanto, em decorrência dos achados encontrados no VPS II e no SYNPACE, havia a necessidade de testar essa abordagem de maneira cega.

O ISSUE 3⁹, que avaliou pacientes com mais de 40 anos de idade portadores de síncope neuromediada, foi desenhado para testar de forma randomizada os benefícios encontrados no ISSUE 2 em relação especificamente ao uso do marcapasso. Inicialmente todos os pacientes receberam monitor de eventos, e aqueles que apresentaram síncope com assistolia > 3 s ou bloqueio atrioventricular e pausa > 6 s, mesmo sem sintomas, foram incluídos na fase 2. No total, 77 pacientes receberam marcapasso e foram randomizados para ter o dispositivo ligado ou desligado. O grupo marcapasso ligado diminuiu o risco de síncope em 57% (Figura 3).

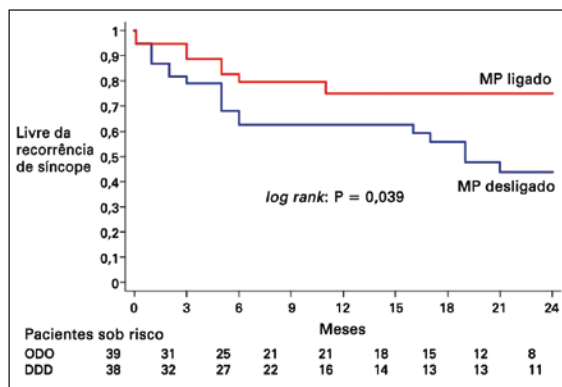


Figura 3: Tempo livre de síncope nos pacientes do estudo ISSUE 3. DDD = marcapasso ligado; MP = marcapasso; ODO = marcapasso desligado.

Conclusão

O uso de marcapasso passou por indicações muito flutuantes ao longo de uma década e meia. Surgiu inicialmente como ferramenta surpreendente para o tratamento de uma condição de manejo difícil, e, na sequência, parecia não ter benefício no tratamento. É importante ressaltar que os pacientes avaliados no ISSUE 3 tinham como média de idade 60 anos, e que a maioria dos pacientes que recebiam monitor de eventos não apresentava recorrência de síncope.

Dessa forma, conclui-se que o uso de marcapasso no tratamento da síncope não é a primeira escolha de tratamento, tampouco terá benefício na maioria dos pacientes que apresentam tal condição, porém tem seu lugar em uma população selecionada, sobretudo em pacientes com idade mais avançada, síncope e evidência de pausa prolongada espontânea.

Referências

1. Sra JS, Jazayeri MR, Avital B, Dhala A, Deshpande S, Blank Z, et al. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med*. 1993; 328:1085-90.
2. Petersen MEV, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, Ingram A, Williams T, Sutton R. Permanent pacing for cardioinhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J*. 1994;71:274-81.
3. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:16-20.
4. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, et al., for the Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. *Circulation*. 2000;102:294-9.
5. Ammirati F, Colvicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation*. 2001;104:52-7.
6. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, et al., for the VPS II investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II). *JAMA*. 2003;289:2224-9.
7. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Specia G, Orazi S, Gasparini G, et al.; Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized placebo-controlled study of permanent pacing for treatment of recurrent vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J*. 2004;25:1741-8.
8. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation*. 2001;104:1261-7.
9. Brignole M, Sutton R, Wieling W, Lu SN, Erickson MK, Markowitz T, et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J*. 2006;27:1085-92.