

Efeitos adversos em longo prazo da sobre-estimulação atrial dinâmica em pacientes com marcapasso e doença do nó sinusal

Long-term adverse effects of dynamic atrial overstimulation in patients with pacemaker and sinus node disease

Eduardo Mariano Silva¹, Flávio Guimarães de Abreu Azevedo², Antonio da Silva Menezes Junior³

Resumo: Diversos estudos têm sido realizados a fim de mostrar a eficácia dos algoritmos na redução dos episódios da fibrilação atrial (FA). Dentre eles, destaca-se o ADOPT A (*Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial - A*), com o objetivo de avaliar a eficácia de um algoritmo de *overpace* atrial dinâmico (*DAO - dynamic atrial overdrive*) na redução de episódios de fibrilação atrial. **Objetivo primário:** Analisar os efeitos adversos do uso em longo prazo da sobre-estimulação atrial dinâmica em portadores de marcapasso para doença do nó sinusal do tipo síndrome braditaquicardia. **Objetivo secundário:** Avaliar a prevalência de possíveis efeitos adversos com o algoritmo e as consequências da FA, como: acidente vascular encefálico, embolia pulmonar, alterações cardíacas e outras causas. **Método:** Estudo observacional, retrospectivo, descritivo, no qual foi realizada a análise dos dados dos pacientes que implantaram marcapasso com *software* de sobre-estimulação atrial. Critério de inclusão: portador de MP com *software overdrive* programado em DDD cuja indicação baseou-se na presença de doença do nó sinusal do tipo síndrome braditaquicardia, em acompanhamento por um período mínimo de 48 meses. A coleta de dados foi feita por meio de consulta ao prontuário do paciente. **Resultados:** No que tange aos dados telemétricos encontrados, os diagnósticos dos 20 pacientes da amostra refletiram em uma média de $79,09 \pm 5,39$ episódios de troca (AMS), com janela em ciclos estimulados (OPC) de $28,54 \pm 9,91$, respeitando uma taxa básica de estímulos já programada de acordo com a mudança de modo. A frequência básica (BR) atingiu $62,9 \pm 5,16$ bpm em média. Além disso, a detecção de resposta (AT/AF *Burden*) alcançou uma média de $1.064,55 \pm 1.871,88$, sendo que o tempo de seguimento foi de $62,9 \pm 8,36$ meses. Dos pacientes que fizeram uso da sobre-estimulação, 10 (50%) desenvolveram fibrilação atrial permanente no tempo médio de $22,8 \pm 8,2$ meses e seis (30%) apresentaram episódio de acidente vascular encefálico (AVE). **Conclusão:** O algoritmo de sobre-estimulação atrial em longo prazo não preveniu a ocorrência da fibrilação atrial permanente e ocasionou eventos adversos como o AVE.

Descritores: Fibrilação Atrial, Síndrome do Nó Sinusal, Estimulação Cardíaca Artificial, Marcapasso Artificial

Abstract: Several studies have been conducted to demonstrate the effectiveness of algorithms in reducing atrial fibrillation episodes (AF). Among them, we highlight ADOPT A (*Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial - A*), with the aim of evaluating the dynamic algorithm *overpace* effectiveness (*DAO - dynamic atrial overdrive*) in reducing atrial fibrillation episodes. **Primary Objective:** Analyze database looking for long-term adverse effects of DAO in patients with pacemaker for sinus disease in type bradycardia-tachycardia syndrome. **Secondary Objective:** Evaluate the prevalence of possible adversities with the algorithm and consequences of FA as stroke, pulmonary embolism, cardiac abnormalities and other causes. **Method:** The project is an observational, retrospective, descriptive trial and analyzed data of patients whose pacemaker was implanted using an atrial overstimulation software. This protocol was approved by the ethics committee of the Catholic University of Goiás on March 04, 2013, with protocol number 210 302. Inclusion criteria: patients using a pacemaker implanted by an overdrive software programmed in DDD within a minimum of four (4) years, whose indication was based on the presence of sinus node disease type bradycardia-tachycardia syndrome. Data collection was obtained by assessing the patient's chart. **Results:** We observed that in the 20 patients using pacemakers, diagnoses reflected a mean

1 - Graduação em Medicina, Pesquisador do Hospital Santa Helena. 2 - Graduação em Medicina, Pesquisador do Hospital Santa Helena. 3 - Médico, Doutorado em Cardiologia USP.

Correspondência: Hospital Santa Helena. Rua 95, nº 99 - Setor Sul. Goiânia - GO. E-mail: a.menezes.junior@uol.com.br

Artigo submetido em 05/2013 e publicado em 06/2013.

number of exchange episodes (AMS) ranging from 79.09 ± 5.39 with window in stimulated cycles (OPC) within 28.54 ± 9.91 , respecting a basic stimulus rate programmed according to the mode change, and the mean basic rate (BR) was 62.9 ± 5.16 bpm. Furthermore, we found that the mean detection response (AT/AF Burden) was 1064.55 ± 1871.88 , and the follow-up time was 62.9 ± 8.36 months. It was observed that of the patients receiving over-stimulation, 10 (50%) developed permanent atrial fibrillation within a mean time of 22.8 ± 8.2 months. Six patients (30%) presented episodes of stroke. **Conclusion:** The atrial overstimulation algorithm did not prevent the occurrence of permanent atrial fibrillation and adverse events such as stroke in the long-term.

Keywords: Atrial Fibrillation, Sick Sinus Syndrome, Cardiac Pacing, Artificial Pacemaker

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a forma mais comum de arritmia cardíaca sustentada na população. Sua prevalência aumenta com a idade e, na maioria das vezes, correlaciona-se com doenças cardíacas estruturais, o que leva ao aumento de fenômenos tromboembólicos, além de implicar grandes repercussões, tanto econômicas quanto na morbimortalidade da população acometida¹.

O envelhecimento populacional e os avanços da medicina permitiram o aumento do contingente de idosos. Com isso, elevou-se a prevalência de cardiopatias crônicas na população e o número de internações hospitalares por FA nos últimos 20 anos. Nos EUA, a FA afeta 4% dos homens e mulheres com mais de 60 anos e 10% daqueles com mais de 80 anos^{1,2}.

Segundo a Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial de 2009, a prevalência de FA na população geral é estimada entre 0,4 e 1%, aumentando substancialmente com a idade. Observa-se que a prevalência de FA em pacientes com menos de 60 anos é inferior a 0,1% e, acima dos 80 anos, é de 8%, o que reforça que a idade é um fator importante para desencadear a doença. A média de idade dos pacientes com FA é de 75 anos, sendo que 70% dos acometidos encontra-se na faixa etária dos 65 aos 85 anos. De acordo com a idade ajustada, a prevalência é maior no sexo masculino e na presença de doença do nó sinusal, como nas síndromes braditaquicardia e de Wolf-Parkinson-White e nas taquicardias por reentrada nodal atrioventricular^{1,3}.

A doença do nó sinusal (DNS), principal desencadeador da FA, caracteriza-se por distúrbios eletrocardiográficos e eletrofisiológicos que envolvem o nódulo sinoatrial e suas conexões. Alterações eletrocardiográficas como bradicardia sinusal, parada sinusal, bloqueio sinoatrial, taquicardia supraventricular alternada com bradicardia sinusal ou assistolia (síndrome braditaquicardia), associadas clinicamente com quadros de palpitações, tonturas, pré-síncope ou síncope, definem a doença do nó sinusal^{4,5}.

A DNS atinge mais frequentemente mulheres entre 60 e 69 anos. A forma primária da DNS, entretanto, pode ocorrer também em indivíduos mais jovens e mesmo em crianças. Existe predisposição hereditária, de aparente caráter autossômico dominante. Em pacientes jovens, o implante de marcapasso definitivo é indicado em apenas 2% dos casos de DNS^{4,6}.

Estudos têm mostrado que o mecanismo eletrofisiológico, por meio de um quadro de disfunção elétrica, torna-se um meio propício para o desenvolvimento da FA. A persistência dos mecanismos de taquicardia atrial leva a um processo denominado remodelamento atrial. Além disso, a manutenção da arritmia provoca redução dos períodos refratários efetivos (PRE), o que induz a sustentação da FA, diminuindo o comprimento de onda e permitindo que o átrio acomode um número significativo de circuitos de reentrada funcional, facilitando assim sua persistência da FA^{5,7,8}.

Outro importante fator implicado nas alterações eletrofisiológicas causadas pela taquicardia atrial, e que contribui para o remodelamento atrial, é a variabilidade espacial da refratariedade do átrio. Tal mecanismo estabelece-se em diferentes sítios atriais, levando ao aumento da heterogeneidade refratária e provocando também fenômenos de reentrada em diferentes regiões do átrio, o que torna a arritmia permanente^{3,7,8}.

Diversas formas de tratamento da FA têm sido propostas ao longo do tempo, farmacológicas ou cirúrgicas, como a inserção de marcapasso (MP) ou a ablação por cateter, a fim de diminuir as consequências dos fenômenos tromboembólicos ou para reduzir suas repercussões clínicas, melhorando a qualidade de vida da população acometida. O tratamento farmacológico tem sido amplamente usado na prevenção ou mesmo no tratamento da FA, com variados graus de sucesso e altas taxas de efeitos colaterais, que levam a índices elevados de abandono do tratamento, aumentando consequentemente os efeitos indesejáveis da FA paroxística⁹.

Outra opção de tratamento é a ablação por cateter com radiofrequência. Diversas estratégias de ablação foram utilizadas para o controle da FA, porém atualmente a técnica mais usada é o isolamento circunferencial no interior das veias pulmonares (VP), que deve ser comprovado por meio de estudo eletrofisiológico, a fim de detectar extrasístoles ou taquicardia atrial no interior desses vasos, processo primordial para o sucesso do procedimento. Entretanto, devido à dificuldade da técnica (punção transseptal), ao tempo prolongado do procedimento e à taxa elevada de recorrência (em torno de 30%), a ablação por cateter para isolamento das veias pulmonares não é indicada como método de primeira escolha. Os pacientes precisam ser muito bem selecionados, conforme as indicações, as vantagens e as desvantagens do procedimento^{10,11}.

O tratamento que utiliza marcapasso com algoritmo de sobre-estimulação atrial dinâmica é um parâmetro de estimulação projetado especificamente para suprimir a FA. Dentro de limites programados, o marcapasso aumenta a frequência de estimulação sempre que detecta um ritmo anormal. Depois de certo número de ciclos, se não houver ritmo próprio, ocorre redução automática e escalonada da frequência de estimulação, conforme programado, até que haja um novo evento atrial e o algoritmo seja novamente acionado. Em resumo, o algoritmo de sobre-estimulação atrial tem como premissa reduzir as ectopias atriais, gatilhos da FA (Figura 1)^{3,7,8}.

O algoritmo programado funciona controlando o canal atrial em busca de atividade intrínseca e, ao detectar duas ondas P dentro de uma janela de 16 ciclos, aumenta automaticamente a fre-

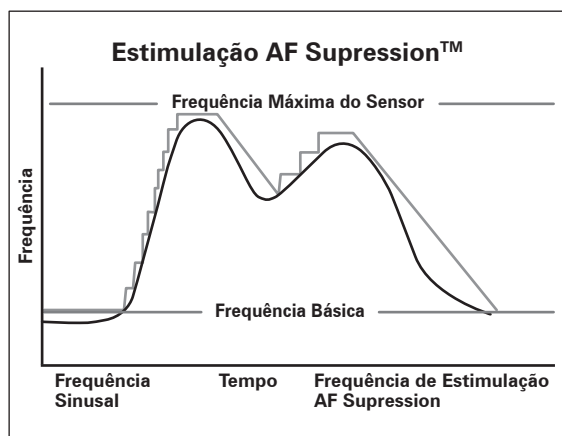


Figura 1: O algoritmo *AF Supression* estimula com uma frequência ligeiramente superior à frequência atrial intrínseca do paciente, sempre buscando suprimir o ritmo intrínseco. Dessa forma, evita os problemas associados à estimulação de *overdrive* padrão, com frequência atrial fixa elevada.

quência de estimulação atrial em 5 a 10 batimentos, sempre buscando suprimir o ritmo intrínseco, pelas configurações da sobre-estimulação das frequências superior e inferior^{4,6}.

Como benefício clínico, o algoritmo suprime automaticamente a FA paroxística e, conseqüentemente, diminui significativamente os episódios sintomáticos de FA, reduz a necessidade de cardioversão, melhora a qualidade de vida, além de ser um modo seguro, efetivo e bem tolerado pelos pacientes^{3,4,6}.

Diversos estudos têm sido realizados a fim de mostrar a eficácia dos algoritmos na redução dos episódios da FA. Entre eles, destaca-se o ADOPT A (*Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial - A*), estudo controlado e randomizado conduzido em 41 centros de Estados Unidos, Canadá e Reino Unido, com o objetivo de avaliar a eficácia de um algoritmo de *overpace* atrial dinâmico (DAO - *dynamic atrial overdrive*) na redução de episódios de fibrilação atrial. Na comparação com marcapasso DDD(R) convencional, houve redução de 25% nos episódios de fibrilação atrial sintomática, redução de 65% das taquiarritmias atriais (taquicardia e *flutter* atriais) e diminuição de 63% nas cardioversões. As propriedades do marcapasso são especialmente úteis nos casos em que há indicação por doença do nó sinusal e crises de fibrilação atrial, tais como na síndrome braditaquicardia, pois trata a bradicardia e previne os episódios de taquicardia. Entretanto, tem pouca eficácia na ausência de doença do nó sinusal⁴.

Objetivo Primário

Analisar os efeitos adversos do uso em longo prazo da sobre-estimulação atrial dinâmica em pacientes portadores de marcapasso, indicados para doença do nó sinusal do tipo síndrome braditaquicardia.

Objetivo Secundário

Avaliar a prevalência das possíveis adversidades com o algoritmo e as conseqüências da FA, como acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, alterações cardíacas e outras.

Método

Estudo observacional, retrospectivo, descritivo, com análise de dados dos pacientes que implantaram marcapasso com *software* de sobre-estimulação atrial *overdrive*. Seu protocolo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás em 4 de março de 2013, com o número 210.302.

O critério de inclusão foi ser portador de marcapasso com *software overdrive* programado em DDD, cuja indicação baseou-se na presença de

doença do nó sinusal do tipo síndrome braditaquicardia, acompanhado por um período mínimo de 48 meses.

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta ao prontuário do paciente para análise dos efeitos adversos do algoritmo de marcapasso que promove a sobre-estimulação atrial dinâmica, ao manter o átrio permanentemente estimulado, podendo provocar dissincronia atrial e promover a fibrilação atrial de modo permanente. Foram usados dados de prontuários eletrônicos do tipo *Doctor's* (última versão) com sistema de proteção ativado, não interligados a rede do tipo intranet ou internet, manipulados exclusivamente pelo médico responsável pelos pacientes.

Durante a pesquisa, a manipulação desses dados pelos pesquisadores envolvidos no projeto foi autorizada, sob supervisão. Após a coleta, os dados foram arquivados no setor de pesquisa e armazenados por cinco anos (arquivo fechado e controlado pelo pesquisador principal).

Resultados

Dados demográficos

Os dados dos 20 pacientes foram armazenados em prontuário eletrônico protegido por senha no Centro Goiano de Arritmia e Marcapasso (CGAM). Foram analisadas as características epidemiológicas como idade, cor, sexo e comorbidades de pacientes com fibrilação atrial paroxística e doença do nó sinusal, portadores de marcapasso programado com *software overdrive*.

No decorrer do estudo, foi investigada uma amostra de 170 pacientes, dos quais 20 enquadraram-se nos objetivos propostos. Houve predominância do sexo feminino, da cor branca e a idade média foi de $73,3 \pm 7,77$ anos. Dentre as patologias associadas, as mais prevalentes foram a hipertensão arterial sistêmica - HAS (13 ou 65%) e a doença arterial coronariana - DAC (11 ou 55%). Alguns pacientes apresentaram comorbidades, principalmente a associação entre HAS e DAC (8 ou 40%), HAS + DM e DM + DAC, em seis pacientes cada (30%). Os resultados obtidos encontram-se reunidos na tabela 1.

Dados telemétricos

No que tange aos dados telemétricos encontrados, houve $79,09 \pm 5,39$ episódios de mudança de modo (AMS), com uma janela de $28,54 \pm 9,91$ ciclos estimulados (OPC), respeitando uma taxa básica de estímulos já programada, de acordo com a mudança de modo, sendo que a frequência básica (*base rate*) atingiu $62,9 \pm 5,16$ bpm, em média.

Tabela 1: Dados demográficos.

Rates (bpm)
Base rate $62,9 \pm 5,16$
Max Track Rate (MTR) $126,36 \pm 12,06$
Max Sensor Rate (MSR) $132,72 \pm 6,46$
Delays (ms)
Paced AV Delay (P AV D) $183,63 \pm 16,89$
Shortest AV Delay (S AV D) $136,36 \pm 20,62$
Refractories & Blanking (ms)
PVARP $249,54 \pm 15,07$
AT/AF Detection & Response (n)
AMS Base Rate (AMS BR) $79,09 \pm 5,39$
Overdrive Pacing Cycles (OPC) $28,54 \pm 9,91$
Maximum AF Suppression Rate (M AF S R) $123,63 \pm 9,24$
Events %
AP Counts (APC) $95 \pm 4,28$
VP Counts (VPC) $36,56 \pm 0,43$
AT/AF Burden (n)
AT/AF Episodes (AT/AF E) $1064,55 \pm 1871,88$
AF Suppression (n)
AP Overdrive (APO) $70,63 \pm 24,69$

Além disso, tentando estabelecer relação entre uma sequência de estímulos atriais e ventriculares com os episódios de fibrilação atrial apresentados pelos pacientes analisados, obteve-se uma média de estímulos atriais (APC) de $95 \pm 4,28$ e de estímulos ventriculares (VPC) de $36,56 \pm 0,43$. Na maioria dos pacientes analisados, o aumento da frequência de estímulos ventriculares mostrou-se diretamente relacionado ao aumento dos episódios de fibrilação atrial (AT/AF *Burden*), levando a crer que a resposta ventricular, em especial, promove um processo de remodelamento atrial, ocasionando uma variabilidade espacial da refratariedade do átrio e, conseqüentemente, a possibilidade de um quadro de fibrilação atrial permanente.

Os episódios de fibrilação atrial (AT/AF *Burden*), analisados de acordo com dados citados, atingiram média de $1.064,55 \pm 1.871,88$ e o algoritmo AF *Suppression* no modo "ON" foi ativado em média $70,63 \pm 24,69$ vezes durante um tempo médio de seguimento de $62,9 \pm 8,36$ meses. A análise dos dados é apresentada na tabela 2.

Efeitos adversos

Dos 20 pacientes em uso da sobre-estimulação, dez (50%) desenvolveram fibrilação atrial permanente durante o tempo médio de $22,8 \pm 8,2$ meses, necessitando de outra forma de tratamento, sendo que a opção mais bem avaliada foi a ablação por cateter do nó atrioventricular. Outro efeito adverso que foi possível verificar foi que seis pacientes (30%) apresentaram AVE, havendo necessidade de tratamento farmacológico adjuvante para prevenção de recorrência.

Tabela 2: Dados telemétricos.

Características	N	Porcentagem
Amostra	20 pacientes	100%
Idade	73,3 ± 7,77	
Sexo		
Feminino	13 pacientes	65%
Masculino	07 pacientes	35%
Cor		
Branco	11 pacientes	55%
Preto	09 pacientes	45%
Comorbidades		
HAS	13 pacientes	65%
DM	07 pacientes	35%
DAC	11 pacientes	55%
Doença de Chagas (DC)	07 pacientes	35%
HAS e DM	06 pacientes	30%
HAS e DAC	08 pacientes	40%
HAS e DC	04 pacientes	20%
DM e DAC	06 pacientes	30%
DM e DC	01 paciente	5%

Discussão

Em contraposição aos achados dos estudos ADOPT-A e de Menezes (2007), esta investigação evidenciou aumento do número de AT/AF *Burden*, com surgimento de efeitos adversos, como o engatilhamento de FA permanente e o AVE, necessitando de mudanças quanto à forma de tratamento da FA paroxística.

A análise dos dados telemétricos revelou uma relação entre VP-AT/AF *Burden*, na qual a necessidade de aumento da frequência de estimulação ventricular pode estar associada a um sistema deflagrador de FA. A disfunção ventricular provocada pelo marcapasso ocasiona um processo de remodelamento, tanto elétrico, através do nó atrioventricular, quanto anatômico, promovendo um alargamento atrial. Tais processos, de forma conjunta, ocasionarão menor comprimento, seja por períodos refratários curtos ou por velocidade de condução lenta, com propensão ao desenvolvimento de circuitos reentrantes.

Possíveis deflagradores elétricos são sustentados pelo processo de heterogeneidade atrial provocado por diminuição do período refratário e aumento da variabilidade espacial da refratariedade do átrio, o que contribui para o remodelamento atrial e o desenvolvimento consequente de focos de arritmia supraventricular.

Limitações do estudo

As principais limitações estão relacionadas ao fato de se tratar de estudo retrospectivo, o que limitou a análise mais abrangente dos pacientes. Além disso, o tamanho da amostra impediu conclusões definitivas frente aos resultados apresentados.

Conclusão

O algoritmo de sobre-estimulação atrial em longo prazo não preveniu a ocorrência da fibrilação atrial permanente e eventos adversos como AVE.

Conflitos de interesse

Este estudo não apresenta conflitos de interesse.

Referências

- Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol. 2009;92(6 supl.1):1-39.
- Lozano IF, Vincent A, Roda J, Méndez M, Ferrer JMM, Andrade F, et al. Prevenção de fibrilação atrial paroxística por estimulação em pacientes com indicação para marcapasso. Reblampa. 2005;18(2):63-8.
- Menezes Junior AS. Efeitos da sobre-estimulação atrial dinâmica associada ao marcapasso duplo-sítio atrial e ao uso de β-bloqueador na prevenção da fibrilação atrial recorrente [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; São Paulo; 2004.
- Melo CS. Temas de Marcapasso. 4ª edição. São Paulo: Lemos Editorial; 2011.
- Lorga A, Lorga Filho A, D'Ávila A, Rassi Jr A, Paola, AA, Pedrosa Anísio, et al. Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas. Arq Bras Cardiol. 2002;79(Suppl V):1-50.
- Costa ERB. Quando e como a estimulação cardíaca pode ser útil ao paciente com fibrilação atrial. Relampa. 2010; 23(4):230-8.
- José OP. Marcapasso cardíaco [Acesso 7 de agosto de 2012]. Disponível em: http://educacao.cardiol.br/manualc/PDF/ta_marcapasso_cardiaco.pdf
- Levine AP. O Papel da Estimulação Artificial na Administração da Fibrilação Atrial [Acesso 4 de julho de 2013]. Disponível em: <http://www.fac.org.ar/scvc/llave/arritmia/levine2/levine2p.htm>
- Moreira DAR. Fibrilação atrial: papel dos antiarrítmicos convencionais na reversão das crises e prevenção de recorrências. Reblampa. 1999;12(4):185-93.
- Abreu Filho CAC, Lisboa LAF, Dallan LAO, Oliveira SA. Tratamento cirúrgico da fibrilação atrial. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2005;20(2):167-73.
- Saad EB, Camanho LE. Estado atual da ablação de fibrilação atrial: técnicas, pacientes e resultados. Relampa. 2010; 23(4):223-9.