

# Avanços na Terapia de Ressincronização Cardíaca

Rafael Lois GRECO<sup>1</sup> Leandro Fuso RUIZ<sup>2</sup> Oswaldo Tadeu GRECO<sup>3</sup>

Relampa 78024-463

Greco RL, Ruiz LF, Greco OT. Avanços na terapia de ressincronização cardíaca. Relampa 2009; 22(1):12-18.

**RESUMO:** Há 15 anos a Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) é útil no tratamento coadjuvante da insuficiência cardíaca (IC) refratária ao tratamento. Estudos divulgados na literatura nesse período consolidaram sua posição como uma alternativa efetiva para tratar pacientes com IC que não apresentam resposta satisfatória à terapia convencional. Esta atualização apresenta os principais avanços na área, com a finalidade de orientar os profissionais na indicação precisa da estimulação cardíaca nas miocardiopatias dilatadas, independentemente de sua etiologia.

**DESCRITORES:** ressincronização cardíaca, insuficiência cardíaca, miocardiopatia dilatada.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares têm papel preponderante nos indicadores de saúde no Brasil e no mundo, sendo a primeira causa de mortalidade proporcional no país desde a década de 60. Em 1998, causaram 25% dos óbitos masculinos e 31,3% dos femininos. Em 2005, segundo dados do DATASUS, o número de mortes foi superior a 280.000 (figura 1).

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome em que o coração torna-se incapaz de ofertar oxigênio aos tecidos em taxa adequada às suas demandas, ou o faz à custa de elevação de sua pré-carga. Pode ocorrer por redução da capacidade cardíaca de perfundir os diferentes órgãos ou por modificação das necessidades metabólicas dos tecidos. Portanto, além das condições cardíacas, pode haver causas extracardíacas envolvidas na gênese da IC, como beribéri, anemia, hipertireoidismo, síncope etc.

Diferentes estruturas cardíacas podem ser acometidas, desde o pericárdio até o endocárdio. As alterações hemodinâmicas causadas pela IC incluem a ativação de sistemas neuro-hormonais, na tentativa de compensar o quadro hemodinâmico, o que acaba por manter ou agravar a síndrome, que pode se apresentar nas formas aguda, crônica descompensada e refratária ao tratamento.

Atualmente, além dos aspectos hemodinâmico e neuro-hormonal, identifica-se um componente inflamatório na IC, responsável pelo hipermetabolismo e envolvido na piora do prognóstico.

A IC é uma das principais causas de mortalidade, morbidade e hospitalizações em pacientes com mais de 60 anos, representando 1 a 2% do custo total das despesas na área da saúde nos Estados Unidos, cerca de 20 bilhões de dólares ao ano. Apesar dos grandes avanços na terapêutica, as taxas de morbi-mortalidade ainda permanecem altas.

(1) Médico estagiário do 2º ano do Setor de Marcapasso do INCOR - SP - Brasil.

(2) Médico estagiário do 2º ano do Setor de Cardiologia do Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC) de São José do Rio Preto - SP - Brasil.

(3) Cardiologista do IMC.

Endereço para correspondência: Oswaldo Tadeu Greco. Rua Castelo D'Água, 3030 - Redentora. CEP 15015-210 - São José do Rio Preto - SP - Brasil

Trabalho recebido em 02/2009 e publicado em 03/2009.

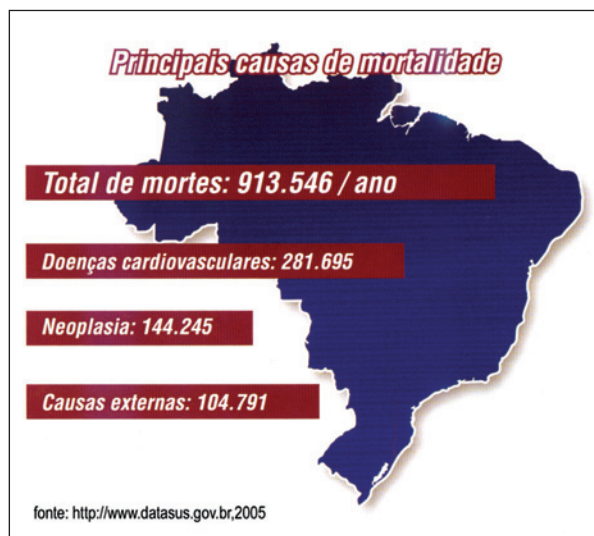


Figura 1 - Mortalidade Cardiovascular no Brasil.

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) para o tratamento da IC foi introduzida no início dos anos 90 e desenvolveu-se rapidamente, até sua aprovação em 2001 pelo *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>1</sup>.

Este artigo apresenta dados recentes, disponíveis na literatura, que confirmam o papel da TRC como uma alternativa importante no tratamento coadjuvante da IC refratária à terapia convencional.

#### IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Em pacientes com IC, os achados de história e exame físico são de grande valor pois, além de permitirem o diagnóstico, fornecem informações sobre a etiologia e o prognóstico. O interrogatório sobre os antecedentes pessoais e familiares e os demais aparelhos pode acrescentar dados fundamentais para elucidar a etiologia e verificar a existência de comorbidades<sup>2</sup>.

O sintoma mais comum e característico IC é a dispnéia de esforço. Tal achado, entretanto, é pouco específico, podendo ser encontrado em outras condições clínicas, como outras formas de cardiomiopatias (valvopatias, isquemia miocárdica, pericardiopatias), pneumopatias, obesidade, inaptidão física, depressão. O mesmo vale para a presença de tosse noturna e edema vespertino dos membros inferiores. Por outro lado, a ortopnéia e a dispnéia paroxística noturna, apesar de não serem patognomônicas da IC, são sintomas mais específicos. Há ainda a dor torácica, que pode ter característica anginosa ou ventilatório-dependente, que é muito importante no diagnóstico diferencial das isquemias miocárdica e embólica pulmonar.

No exame físico, os achados de IC podem incluir desvio do *ictus cordis* para baixo e para a esquerda, elevação de pressão venosa jugular (especialmente se for superior a 4 cm do ângulo esternal), edema de membros inferiores, hepatomegalia dolorosa, refluxo hepatojugular, estertores pulmonares, derrame pleural, ascite, taquicardia, galope com terceira ou quarta bulhas, pulso alternante, redução do tempo de enchimento capilar, taquipnéia e cianose. Para firmar o diagnóstico de IC, utilizam-se os critérios de Framingham, em que a existência de dois critérios maiores, ou a presença de um critério maior e dois menores, confirma o diagnóstico.

As classificações para pacientes com IC baseiam-se geralmente em variáveis clínicas. Essas categorizações têm valor fisiopatológico, diagnóstico, prognóstico e terapêutico e podem ser tomadas como referência, embora seus limites sejam pouco precisos e comumente se encontrem associadas:

- a) duração da doença: aguda, quando inferior a seis meses, ou crônica, quando ultrapassa seis meses;
- b) débito cardíaco: alto ou baixo;
- c) fase do ciclo cardíaco: diastólica ou sistólica;
- d) câmara cardíaca acometida: ventrículo direito (VD) ou esquerdo (VE).

A classificação proposta pela *New York Heart Association* (NYHA) avalia a presença e a intensidade da dispnéia em pacientes com IC. Correntemente utilizada na prática clínica, tal classificação é útil por ser de fácil aplicação e apresentar bom valor prognóstico.

Recentemente, foi proposta uma nova classificação que reflete o modelo fisiopatológico da IC. Baseada na evolução e na progressão da síndrome<sup>3</sup>, considera que a IC é o desfecho final comum a diferentes doenças cardíacas em indivíduos com fatores de risco. A compreensão da IC como um fenômeno de caráter contínuo tem implicações preventivas, prognósticas e também terapêuticas.

#### BLOQUEIO INTRA-VENTRICULAR

Aproximadamente 35% dos pacientes com IC apresentam evidências eletrocardiográficas de bloqueio intraventricular (BIV-QRS > 0,12s) responsável por disfunção sistólica do VE e consequente à assincronia da contração ventricular. Sabe-se que esse grupo de pacientes, assim como aqueles com QRS < 0,12s, obtém benefícios com a terapêutica medicamentosa.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina II e espirolactona aumentam de sobrevida e melhoram a qualidade de vida desses pacientes. Entretanto, o prognóstico ainda é reservado e muitos per-

manecem em classe funcional avançada, apesar do tratamento otimizado<sup>4</sup>. Para estes, restam as alternativas terapêuticas não-farmacológicas, que incluem o transplante cardíaco - ainda restrito, por falta de doadores, e os dispositivos implantáveis, cuja indicação tem aumentado muito nos últimos anos.

A introdução da TRC surgiu a partir da observação de que a presença de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) pode ocasionar dissincronismo intra e interventricular e, consequentemente, comprometimento funcional do miocárdio. 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<sup>5</sup>.

A TRC é, portanto, a estimulação atriobiventricular que representa uma alternativa terapêutica para pacientes com IC avançada. Sua base fisiopatológica é o remodelamento reverso do VE, cujas implicações diretas são a redução da insuficiência mitral e a melhora do controle autonômico cardiovascular e periférico, assim como dos fatores neuro-hormonais.

A documentação da morfologia híbrida do QRS, assim como a redução de sua duração no ECG de 12 derivações, sugere a ocorrência simultânea de duas frentes de despolarização ventricular, mas nem sempre garante que realmente esteja ocorrendo a ressincronização cardíaca.

#### CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

A dissincronia pode ser inter ou intraventricular e é possível distingui-las por meio de ecocardiografia. No seu mecanismo estão incluídos atrasos regionais tanto da contração, quanto do relaxamento ventricular. O VD contrai-se durante a telediástole ventricular esquerda, levando a um abaulamento do septo para dentro do VE. Além disso, o atraso na ativação dos músculos papilares causa ou piora a incompetência mitral. Todos esses fatores contribuem para a diminuição da fração de ejeção e o agravamento dos sintomas.

Bakker introduziu a técnica de ressincronização cardíaca com o objetivo de corrigir o assincronismo ventricular provocado pelo BRE. O procedimento consiste na estimulação simultânea dos ventrículos por meio de cabo-eletrodo convencional introduzido, via toracotomia ou pelo seio coronário, no VD e na porção epicárdica do VE. A eficácia dessa terapêutica foi demonstrada, inicialmente, por estudos clínicos agudos e crônicos com casuística reduzida, que evidenciaram melhora funcional e da qualidade de vida. Recentemente, estudos de larga escala comprovaram seus efeitos satisfatórios no remodelamento ventricular e na sobrevida dos pacientes<sup>6</sup>.

#### HISTÓRICO

Há 47 anos, Furman realizou o primeiro implante de um sistema de estimulação cardíaca para a correção de bradiarritmias. Desde então, esses sistemas evoluíram sobremaneira, incorporando novos conceitos, para o benefício dos pacientes. Esses novos conceitos apóiam-se em evidências clínicas acumuladas no seguimento de portadores de marcapassos cardíacos. Vários estudos clínicos com observações de mais de dez anos demonstram que portadores de marcapassos de qualquer modelo apresentam complicações decorrentes do local e do modo de estimulação, ou seja, apresentam episódios de fibrilação atrial e IC<sup>7</sup>.

A experiência clínica evidencia que a estimulação prolongada do VD é deletéria para o VE. Propõe-se então que, quando possível, nos pacientes com doença do nó sinusal ou bloqueio AV intermitente, seja priorizada a condução própria, evitando assim o comando do marcapasso em cerca de 70% dos batimentos cardíacos. Para os que não apresentam nenhuma atividade própria, sugere-se como alternativa a colocação do eletrodo na via da saída do VD.

A evolução da tecnologia de geradores e gerenciadores da estimulação ventricular permite aos médicos o emprego da estimulação fisiológica, evitando assim uma estimulação deletéria para um músculo cardíaco já deteriorado. Em resumo, podemos dizer que a proposta de estimulação fisiológica visa, sempre que possível, minimizar a estimulação do VD e, quando necessário, realizá-la em sítios diferentes dos convencionais.

O uso da terapia com aparelhos para regular o ritmo e a frequência do coração e prevenir a morte súbita cardíaca mudou muito desde 2002, quando se reuniram pela última vez as duas maiores organizações de cardiologia da América do Norte, entre elas aquela que viria a se tornar a *Heart Rhythm Society* (HRS), para divulgar diretrizes para o uso de marcapassos e cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDIs).

Em 2008, novas diretrizes foram apresentadas no *Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities*, elaborado em conjunto pelo *American College of Cardiology* (ACC), a *American Heart Association* (AHA) e a HRS e divulgadas em sessões científicas anuais da *Heart Rhythm Society*<sup>8</sup>.

Essas diretrizes vão além das indicações de aparelhos e classificações detalhadas dos níveis de evidências, tendo passado a enfatizar a importância de várias outras questões no tratamento dos pacientes. Enfatizam repetidamente a necessidade de otimizar a terapia clínica antes da proposição do uso de dispositivos de estimulação e incentivam a participação ativa dos pacientes para promover a melhora da

sobrevida, da qualidade de vida e das questões do final da vida. Nenhuma outra diretriz publicada anteriormente deu tamanha atenção à participação do paciente.

As diretrizes baseiam-se em evidências e são incontestavelmente derivadas de revisões de ensaios clínicos publicados. Não foram usados ensaios clínicos de última hora como referências, mas alguns já publicados poderiam ser apresentados em tabelas ou sob a forma de resumos.

O novo material reflete desenvolvimentos de ensaios clínicos desenvolvidos desde as últimas diretrizes de 2002 e não deve haver surpresas para os médicos que se mantiveram atualizados. As seções sobre indicações de marcapassos, em particular, são as mesmas de antes.

O que é novo é a ênfase recorrente das diretrizes nas necessidades dos pacientes, reconhecendo que as indicações dizem respeito a pessoas reais, que podem participar das decisões de tratamento e não apenas a casos clínicos com determinados distúrbios. Enfatizam não apenas o cuidado com os problemas do ritmo ou da IC, mas com as necessidades cardiovasculares globais dos pacientes. Esse foco visa, pelo menos em parte, fortalecer os laços de confiança entre médicos e pacientes, que nos últimos anos foram abalados por controvérsias amplamente divulgadas sobre a segurança de geradores e eletrodos.

A ênfase na necessidade de otimizar a terapia clínica, um pré-requisito para implantação de CDI ou terapia de ressincronização cardíaca (TCR), é um tema recorrente em todo o documento e está entre as mais importantes de suas inovações e mudanças, em comparação às diretrizes de 2002.

Não há dúvida de que o maior passo dado na melhoria do diagnóstico da IC nas últimas duas décadas foi o desenvolvimento da dosagem dos peptídeos natriuréticos. Crescem as evidências demonstrando a utilidade desse exame para diagnóstico correto da síndrome, assim como para a avaliação do prognóstico, o monitoramento da terapêutica e a detecção da disfunção ventricular assintomática<sup>9</sup>.

Os peptídeos natriuréticos fazem parte de um sistema complexo de regulação do balanço de sódio, água e pressão arterial. São produzidos e liberados pelos miócitos dos ventrículos e os estímulos para sua produção e liberação são o estiramento das fibras e o aumento da tensão parietal.

O BNP é sintetizado na forma de pré-ProBNP, que é clivado dentro da célula em ProBNP. Ao cair na corrente sanguínea, é novamente clivado em BNP, que é o hormônio biologicamente ativo, e NT-ProBNP, a porção biologicamente inerte. Há algumas diferenças nos métodos de dosagem sanguínea de ambos

e vantagens específicas. Sua utilidade, entretanto, é muito semelhante.

O Pro-BNP e o BNP apresentam boa correlação com a fração de ejeção e a classe funcional, o que confere ao método um bom poder de discriminação. A dosagem do BNP é diferente em pacientes normais e em portadores de disfunção ventricular, assim como entre cada uma das classes funcionais (gráfico 1).

A concentração sérica dos peptídeos natriuréticos diminui rapidamente após a melhora da congestão, o que indica que eles são um marcador mais sensível da melhora real do paciente e da efetividade da introdução ou titulação de uma ou várias drogas. Vários estudos foram desenvolvidos para testar essa hipótese e os resultados têm sinalizado para um enorme benefício derivado do seu uso, tanto no monitoramento da eficácia do tratamento e da tolerância ao betabloqueador, ou como indicador de menor mortalidade quando usado no seguimento dos pacientes. Os níveis séricos de BNP e NT-ProBNP também têm demonstrado ser capazes de prever o benefício dos betabloqueadores. Há estudos relatando que o benefício de Carvedilol é maior em pacientes com valores mais elevados de BNP ou NT-ProBNP<sup>10</sup>.

A insuficiência mitral funcional é um fator que afeta o prognóstico de portadores de disfunção crônica do VE. A avaliação das concentrações do peptídeo natriurético do pró-tipo BN-terminal (NT-proBNP) é útil para avaliação do prognóstico de pacientes com insuficiência mitral funcional causada por disfunção crônica do VE, isquêmica ou não. A avaliação do NT-proBNP plasmático permite estratificar os pacientes com insuficiência mitral funcional, independentemente do grau de incompetência valvar. Mesmo nos casos de insuficiência mitral discreta ou moderada, se houver aumento de NT-proBNP, o prognóstico é mais reservado.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

O estudo *Prospect* (Preditores de resposta para TRC) mostrou que ainda não existe uma medida ecocardiográfica isolada de dissincronia que possa ser recomendada para melhorar a seleção de pacientes. Além das diretrizes atuais, constata-se a necessidade de uma análise rigorosa da técnica de avaliação e interpretação dessas medidas. Outros métodos de imagem, como o ecocardiograma tridimensional (ECO 3D), a medicina nuclear e a Ressonância Magnética (RNM) cardíaca, devem ajudar a selecionar potenciais respondedores à TRC entre os que não preenchem os critérios convencionais, maximizando assim os benefícios clínicos dela derivados e colaborando na identificação do melhor local para implante do eletrodo na parede do VE.



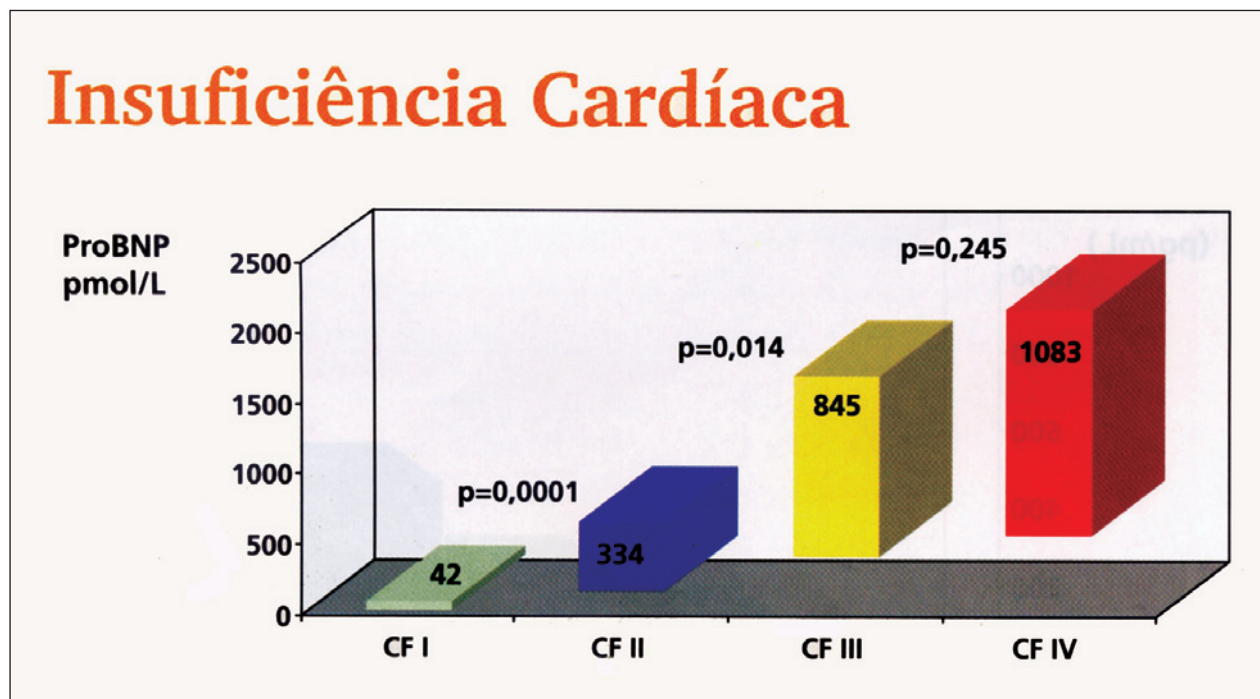


Gráfico 1 - Valores médios de ProBNP em pacientes com disfunção ventricular esquerda em classes funcionais I, II, III e IV (NYHA)

A ventriculografia radioisotópica (GATED) pode diagnosticar anormalidades na sincronia ventricular, porém a localização da região que se encontra com retardo não pode ser feita de uma forma precisa. Estudos com tomografia computadorizada por emissão de fóton único também estão sendo desenvolvidos, o que pode melhorar o desempenho dessa técnica na avaliação da dissincronia e ajudar na determinação do local adequado para o implante do eletrodo no VE. Esses achados sugerem que essa técnica pode ser utilizada na seleção de pacientes candidatos a TRC, adicionado informações com o objetivo de diminuir o número de não respondentes.

Os efeitos da fibrose na parede póstero-lateral do VE tem um grande valor sobre a mortalidade e a morbidade no seguimento da TRC, quando avaliados por meio de RNM cardíaca pré-implante. Quando existe fibrose transmural nessa parede, a sobrevida é pior, e será menor quando for feita a estimulação nesta parede.

Nos últimos anos, o grande interesse no uso terapêutico de células-tronco no reparo do tecido cardíaco após o infarto do miocárdio e nas cardiopatias em geral refletiu-se no aumento do número de trabalhos em pesquisa básica, pré-clínica e clínica, publicados em revistas nacionais e internacionais. Entretanto, mesmo que se torne factível o tratamento com células-tronco de pacientes com disfunções cardíacas agudas ou crônicas, restará

aos pesquisadores a tarefa de explicar o mecanismo de ação, o benefício representado por cada tipo de célula utilizada, assim como o número que deve ser utilizado e a janela terapêutica de aplicação.

Além das células mononucleares, a medula óssea contém células progenitoras mesenquimais, endoteliais e hematopoiéticas que, quando injetadas no coração de camundongos infartados, podem liberar proteínas cardíacas, como troponina e miosina, induzir à angiogênese, limitar o tamanho da área infartada e melhorar a fração de ejeção<sup>11</sup>.

## CONCLUSÃO

Em resumo, nesses quase 15 anos de evolução, a TCR tornou-se uma forma de estimulação com indicações e programação bem definidas. Os exames complementares, coadjuvantes no diagnóstico e no tratamento da IC refratária, tornaram-se cada vez mais padronizados, elevando a TCR à condição de alternativa terapêutica bem estabelecida nos dias de hoje, integrando grandes estudos multicêntricos sobre estimulação cardíaca artificial.

Na terapia com células-tronco, a dose celular, o tipo mais apropriado, a via de inoculação e a janela terapêutica são os principais alvos das pesquisas clínicas a serem desenvolvidas no futuro, buscando a padronização dos procedimentos para cada uma das doenças cardiovasculares. Entretanto, os bene-

fícios potenciais já podem ser observados nos resultados preliminares divulgados, que evidenciam au-

mento da fração de ejeção e melhora na qualidade de vida.

Relampa 78024-463

Greco RL, Ruiz LF, Greco OT. New concepts on artificial cardiac resynchronization. Relampa 2009; 22(1):12-18.

**ABSTRACT:** The Artificial Cardiac Resynchronization has been useful in the supporting treatment of the refractory heart failure for 15 years. The data in the literature obtained in this period has enforced more and more the position that the artificial cardiac resynchronization is here to stay, once it is becoming one of the possibilities for those patients who did not present a satisfactory response to the standard therapy of the HF. The intent behind the use of it is to quote a few facts occurred in this period that enable a better understanding of this topic and to make it easier for the professionals to have an accurate indication of the cardiac stimulation in dilated myocardiopathies, regardless of their etiology.

**DESCRIPTORS:** cardiac resynchronization, heart failure, dilated myocardiopathy.

---

Relampa 78024-463

Greco RL, Ruiz LF, Greco OT. Nuevos conceptos sobre resincronización cardíaca artificial. Relampa 2009;22(1):12-18.

**RESUMEN:** Desde hace 15 años la Resincronización Cardíaca Artificial está siendo útil al tratamiento coadyuvante de la insuficiencia cardíaca refractaria. Los datos en la literatura obtenidos en este período vienen fortaleciendo cada vez más el planteamiento de que la resincronización cardíaca ha llegado para quedarse, puesto que se está convirtiendo en una de las posibilidades a los pacientes que no presentan una respuesta satisfactoria a la terapia convencional de la IC. La intención de esta actualización es citar algunos hechos sucedidos en este período que posibiliten una mejor comprensión de este tópico y a la vez facilitar a los profesionales del área la indicación precisa de la estimulación cardíaca en las miocardiopatías dilatadas, independientemente de su etiología.

**DESCRIPTORES:** resincronización cardíaca, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía dilatada.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1115-40.
- 2 - Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. JAMA 2002;287:628-40.
- 3 - Jessup M, Brozena S. Heart Failure. N Engl J Med 2003;348:2007-16.
- 4 - I Diretriz Latino-Americana para avaliação e conduta na insuficiência cardíaca descompensada. Arq Bras Cardiol 2005;85(suplIII):1-48.
- 5 - Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002;346:1845-53.
- 6 - Breithardt OA, Stellbrink C, Heerbots L, et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. J Am Coll Cardiol 2003;42:486-94.
- 7 - Yu CM, Fung WH, Linh H, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2003;91:684-8.
- 8 - Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, 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, endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005;112:154.
- 9 - Maisel AS. B-type natriuretic peptide in the diagnosis

and management of congestive heart failure. *Cardiol Clin* 2001;19:557-71.

10 - Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand

Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1781-7.

11 - Strauer BE, Zeus, T, Kosterling M, Hernandez A, Sorq RV, Kogler G, Wernet P. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-18.