

# Pacientes Não Responsivos à Terapia de Ressincronização Cardíaca

Raúl GARILLO<sup>(1)</sup> Celso Salgado de MELO<sup>(2)</sup> Carlos Thiene Cunha Pachón MATEOS<sup>(3)</sup> Otaviano SILVA JÚNIOR<sup>(4)</sup> Guilherme Manzano da Silva LEITE<sup>(5)</sup> Eduardo Infante Januzzi de CARVALHO<sup>(5)</sup>

Relampa 78024-435

Garillo R, Salgado Melo C, Pachón Mateos CTC, Silva Jr. O, Leite GMS, Carvalho EIJ. Pacientes não responsivos à terapia de ressincronização cardíaca. Relampa 2007; 20(3): 167-174.

**RESUMO:** Em que pesem os avanços científicos e o aumento do número de implantes de ressincronizadores cardíacos, a porcentagem de pacientes não responsivos varia de 11 a 43%, na dependência dos critérios utilizados. Este artigo faz uma revisão das causas associadas à ausência de resposta efetiva à terapia de ressincronização cardíaca (TRC), assim como dos cuidados para reduzir o número de pacientes não responsivos. Essas medidas incluem critérios de seleção adequados dos candidatos à TRC, cuidados durante o implante e otimização da programação dos dispositivos durante o acompanhamento dos pacientes.

**DESCRITORES:** terapia de ressincronização cardíaca, pacientes não responsivos.

## INTRODUÇÃO

Em meados da década de 1990, a estimulação cardíaca começou a ser desenvolvida como terapia para insuficiência cardíaca refratária ao tratamento farmacológico convencional<sup>1,2</sup>. A base teórica e experimental dessa aplicação é a correção do retardo na contração ventricular esquerda em pacientes com insuficiência cardíaca que apresentam bloqueio completo de ramo esquerdo. Experimentalmente e também mediante o uso clínico ampliado nesses casos, pôde-se comprovar que o retardo na ativação elétrica promove a dessincronização mecânica do ventrículo, diminuindo a eficiência cardíaca.

Muitas publicações encarregaram-se de demonstrar a efetividade do novo tratamento, com impactos positivos na qualidade de vida, na classe funcional,

no consumo de oxigênio e na capacidade de realizar exercícios físicos<sup>3,4</sup>. Posteriormente, no começo deste século, algumas publicações demonstraram que a TRC também aumenta a sobrevida dos pacientes<sup>5</sup>.

No entanto, à medida que sua utilização generalizou-se, surgiram relatos de ausência de melhora ou até mesmo piora significativa de alguns pacientes submetidos a TRC<sup>6</sup>, que foram denominados “não responsivos”. Neste artigo serão analisadas as causas pelas quais, eventualmente, a TRC pode não ser eficaz no tratamento da insuficiência cardíaca avançada.

## PACIENTES NÃO RESPONSIVOS

Embora a aplicação da TRC esteja aumentando significativamente, cresce o número de pacientes não responsivos (N/R) mencionados por distintos auto-

(1) Médico cardiologista. Membro da Sociedade Argentina de Estimulação Cardíaca (Sadec).

(2) Responsável pelo Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

(3) Aluno do curso de graduação em medicina da Universidade de Uberaba (Uniuibe).

(4) Médico Assistente do Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial da UFTM.

(5) Doutorando da UFTM.

Endereço para correspondência: Rua Constituição, 730 - Abadia. CEP: 38025-110 - Uberaba - MG. Brasil.

Trabalho recebido em 09/2007 e publicado em 09/2007.

res. Na publicação de Fox et al<sup>7</sup>, 25% dos pacientes foram classificados como N/R. Yu et al<sup>8</sup> entre outros, referem porcentagens que oscilam entre 20 a 43%.

Na comparação dos estudos disponíveis, a primeira dificuldade reside na definição do paciente N/R. Utilizando critérios de melhora clínica, Birnie, da Universidade de Ottawa, descreveu que somente 11 a 26% dos pacientes podem ser definidos como N/R. Por outro lado, quando são empregados parâmetros ecocardiográficos (por exemplo, diminuição maior que 15% do volume sistólico final) a porcentagem pode elevar-se a 40-46%. Essa disparidade deve-se ao impacto do efeito placebo em critérios com elevado componente de subjetividade, como são a qualidade de vida e a classe funcional.

No estudo MIRACLE, 28% dos pacientes que receberam implantes de marcapasso biventricular e cujos ressincronizadores estavam inativos, melhorou ao menos uma classe funcional (NYHA). Já no grupo com ressincronizadores ativados, 63% apresentou melhora de uma classe funcional, o que equivale a dizer que o efeito de melhora atribuível à TRC alcançaria somente 35% dos indivíduos implantados.

Diante deste contexto, surgem duas questões a serem respondidas:

1. Qual é a definição correta de N/R?;

2. Como selecionar corretamente os pacientes que irão obter benefícios com a TRC?

A resposta à primeira questão, com base nos conhecimentos atualmente disponíveis, leva a considerar N/R os indivíduos que não apresentam melhora da sintomatologia ou cuja melhora não é acompanhada por alteração de parâmetros hemodinâmicos objetivos (aumento da FE, pressão arterial sistólica) ou evidências de regressão do remodelamento ventricular (diminuição do volume sistólico final).

A segunda pergunta diz respeito à necessidade de estabelecer critérios universais para a seleção do possível candidato à TRC, que sejam objetivos e comprovados em estudos de Medicina Baseada em Evidências. A tabela I exhibe a disparidade existente atualmente.

Nas diretrizes de implante adotadas pelas sociedades científicas mais destacadas dos Estados Unidos e da Europa (ACC, AHA, HRS e ESC), os critérios classe I e nível de evidência A para o implante de TRC em pacientes refratários ao tratamento otimizado com drogas são:

1. fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 35%;
2. duração dos complexos QRS > 120 ms (BCRE); e
3. classe funcional III/IV (NYHA).

A objeção mais forte que se pode fazer a essas recomendações diz respeito ao fato do QRS largo ser

**TABELA I - CRITÉRIOS DE IMPLANTE CONFORME OS DIFERENTES ESTUDOS**

	Critérios de Inclusão					Desenho do Estudo	N
	Classe NYHA	Duração QRS(ms)	RS/FA	FE(%)	DDVE (ms)		
PATH-CHF I	III-IV	≥ 120	RS	Não incluído	Não incluído	CROSS-OVER	41
PATH-CHF II	II-IV	≥ 120	RS	≤ 30	Não incluído	CROSS-OVER	86
MUSTIC	III-IV	≥ 150(≥ 200 pacientes com FA)	RS	< 35	> 60	CROSS-OVER	131
MIRACLE	III-IV	≥ 130	RS e FA	≤ 35	≥ 55	PARALELO	453
MIRACLE-ICD	III-IV	≥ 130	RS	≤ 35	≥ 55	PARALELO	364
CONTAK CD	II-IV	≥ 120	RS	≤ 35	Não incluído	PARALELO	490
COMPANION	III-IV	≥ 120	RS	≤ 35	≥ 60	PARALELO	1520

FA: Fibrilação atrial; FE: Fração de Ejeção; DDVE: diâmetro diastólico ventricular esquerdo; NYHA: New York Heart Association; RS: ritmo sinusal

tomado como elemento de seleção. Existe uma pequena relação entre as assincronias elétricas (duração do QRS) e as mecânicas (dessincronismo mecânicos das paredes ventriculares) (figura 1). O estreitamento do QRS demonstrado no estudo MIRACLE, por exemplo, mostrou baixa correlação com a melhora clínica expressa pelos pacientes em relação aos parâmetros hemodinâmicos.

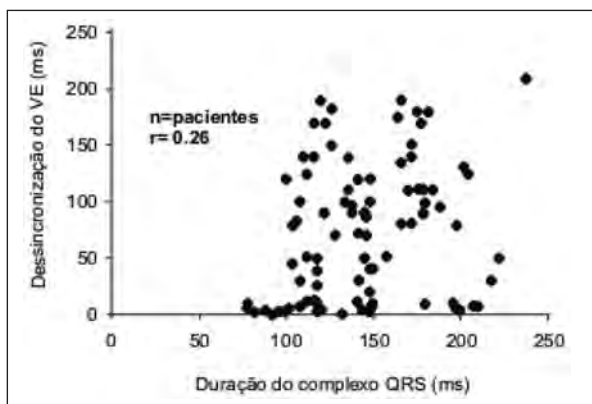


Figura 1 - Gráfico mostrando a correlação, em milissegundos, entre o grau de dessincronização e a duração do QRS <sup>9</sup>.

## SELEÇÃO DOS PACIENTES

A redução do valor da duração do QRS como elemento de peso para seleção do candidato à TRC, estimulou a busca de outros métodos complementares capazes de identificar com maior confiabilidade os pacientes mais adequados.

Os estudos de ressonância magnética revelaram-se valiosos e confiáveis para quantificar a capacidade contrátil sistólica e a presença de assincronia na contratilidade parietal, tanto nos fenômenos de ativação longitudinais como nos circunferenciais, uma vez que estes últimos não são bem detectados pela ecocardiografia.

A ressonância magnética possui reprodutibilidade e resolução altas e independe do operador ou do paciente. Em contrapartida, trata-se de um estudo de alto custo, nem sempre disponível e, em pacientes que já receberam implantes, pode causar danos ao marcapasso ressincronizador. Conseqüentemente, a ecocardiografia, em seus diversos modos, surgiu como um elemento fundamental na identificação do indivíduo com possibilidades de obter benefícios da TRC (tabela II).

## COMO DIMINUIR A PORCENTAGEM DE N/R?

Uma revisão dos fatores até aqui apresentados permite sistematizar três importantes situações para diminuir o número dos N/R:

1. Pré-implante: seleção correta do candidato;
2. Durante o implante: aplicação de técnica correta, sendo importante a seleção de uma veia adequada para colocação do eletrodo do ventrículo esquerdo;
3. Pós-implante: programação adequada e ajustada de acordo com a evolução clínica do paciente durante o seguimento. É muito importante considerar a otimização da programação por meio da ecocardiografia, que permite melhorar o desempenho dos ressincronizadores, possibilitando um ajuste fino dos intervalos A-V e V-V.

### 1. Pré-implante: seleção adequada do candidato.

Adotando-se os critérios dos principais estudos publicados até o momento, a seleção do paciente deve levar em conta as seguintes condições:

- a) insuficiência cardíaca com mais de seis semanas de duração;
- b) fração de ejeção igual ou menor que 35%;
- c) diâmetro diastólico ventricular esquerdo maior que 55 mm;
- d) classe funcional (NYHA): III / IV;
- e) QRS > 120 ms.

Critérios ecocardiográficos adicionais:

- a) presença de segmentos assíncronos em VE pela ecocardiografia tecidual;
- b) comprometimento de pelo menos três segmentos (excluindo os cinco segmentos do ápice mediante ecografia 3D em tempo real);
- c) comprovação da viabilidade desses segmentos miocárdicos;
- d) validação dos retardos responsáveis pela dessincronização (tabela II).

Além de atender a esses critérios de seleção, a indicação de TRC deve levar em conta os seguintes critérios de exclusão:

- a) insuficiência mitral severa, com comprometimento orgânico da válvula;
- b) área de fibrose na região que se deseja ressincronizar;
- c) aneurisma de ponta (VE/VD), responsável pela assincronia;
- d) áreas isquêmicas ativas, que tornam o paciente candidato à revascularização;
- e) insuficiência cardíaca diastólica com FE conservada;
- f) dependência total de drogas inotrópicas.

### 2. Durante o implante: aplicação de técnica correta.

- a) seleção da veia adequada, de acordo com as zonas que serão ativadas tardiamente. Em geral, utilizam-se as veias póstero-lateral, lateral ou marginal, presentes, isolada-

**TABELA II - PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS PARA AVALIAÇÃO DA DESSINCRONIZAÇÃO**

Técnica	Parâmetros Medidos	Resposta Anormal
Modo M	VE: retardo entre ativação septo - parede lateral	>65ms
Doppler convencional	Retardo mecânico interventricular: pré-ejeção Ao - pré-ejeção pulmonar	>40ms
Doppler convencional	Retardo pré-ejetivo VE (início do QRS - início do fluxo aórtico)	>140ms
Doppler convencional	Parede livre do VD - septo VE	>70ms
Ecocardiografia 2D	VE: quantificação do retardo parede septal - parede lateral ou parede septal - parede posterior	>55ms
Doppler Tecidual	Porcentagem basal de retardo de VE em relação à contração sistólica	Redução da FE
Doppler Tecidual	Desvio padrão do tempo de pico sistólico da contração medida nos 12 segmentos de VE	Redução da FE e aumento do diâmetro do VE

FE: Fração de Ejeção; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito

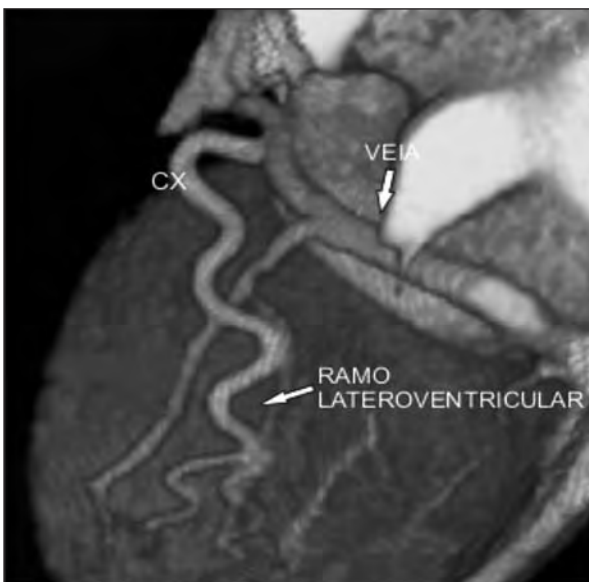


Figura 2 - Tomografia computadorizada multicorte mostrando a anatomia do seio coronário e suas tributárias. A visualização da anatomia por este exame facilita o posicionamento do cabo-eletrodo na porção externa do ventrículo esquerdo (figura gentilmente cedida pela Dra. Tânia Padilla Molina).

mente em 51% dos casos e conjuntamente em 46% (figura 2).

- b) distanciamento adequado dos eletrodos de ventrículo direito (VD) e seio coronário (figura 3).

### 3. Pós-implante: programação adequada e ajustada conforme a evolução.

- a) Programação do intervalo AV para otimizar o transporte do sangue do átrio para o ventrículo esquerdo (recomenda-se a utilização do *doppler* pulsado para avaliar o fluxo transvalvar mitral) (figura 4);
- b) programação do intervalo V-V ajustado por ecocardiograma (*doppler* pulsado);
- c) ajuste da terapia farmacológica (após a TRC, há melhora significativa do perfil hemodinâmico, do volume-minuto e da pressão arterial sistólica). É necessário controlar o uso de diuréticos para evitar uremia pré-renal (falso N/R);
- d) os fenômenos de reversão do remodelamento, em longo prazo, requerem ajuste da programação dos intervalos AV e V-V durante a evolução.



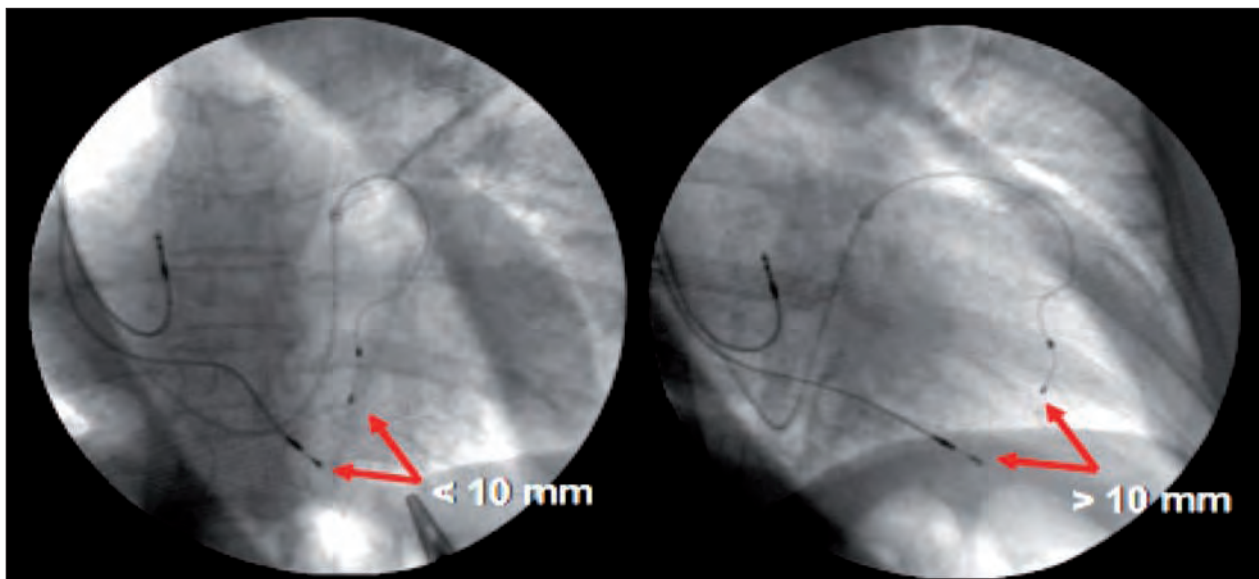


Figura 3 - Na técnica correta de implante, os eletrodos do ventrículo direito e do seio coronário deverão ficar afastados por uma distância adequada (figura gentilmente cedida pelo Dr. Luis Arábia).

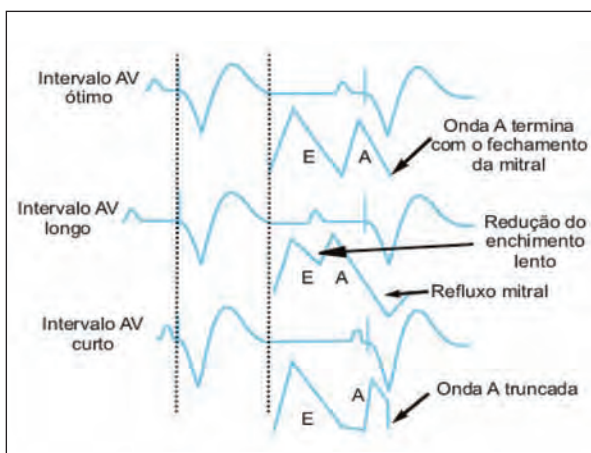


Figura 4 – Otimização da programação do intervalo AV, por meio do *doppler*, para otimizar o transporte de sangue entre o átrio e ventrículo esquerdos.

Muitas publicações têm demonstrado a necessidade de uma programação adequada do intervalo de ativação entre ambos os ventrículos (V-V) para se obter a máxima *performance* cardíaca. Entretanto, os resultados da programação do intervalo V-V diferem conforme diversos autores. Segundo Porciani<sup>10</sup>, os melhores resultados foram obtidos estimulando-se primeiro o VE em 48% dos casos. Em outros 48%, estimulando-se primeiro o VD e, em apenas 4% dos casos, estimulando-se ambos os ventrículos simultaneamente.

Soogard et al.<sup>11</sup> assinala que na miocardiopatia dilatada idiopática, os retardos no VE normalmente predominam nas paredes lateral e posterior, enquanto que a cardiopatia isquêmica compromete com maior frequência o septo IV. Dessa forma, na cardiomiopatia

dilatada, os melhores resultados são obtidos ativando-se primeiro o VE.

Também se deve ter em mente que a programação do intervalo V-V deve ser feita de acordo com a programação do intervalo AV. Uma orientação do intervalo AV pode ser obtida utilizando-se a fórmula de Ritter et al<sup>12</sup>. O exemplo mais evidente é a ativação antecipada do VD, que requer uma programação de intervalo AV mais curto.

## CONCLUSÕES

Em pacientes com dessincronização ventricular, a presença de um quadro de insuficiência cardíaca refratária ao tratamento farmacológico otimizado requer a utilização da TRC. Antes, no entanto, é necessário identificar a presença de assincronias mecânicas da contração ventricular que possam ser corrigidas ou reduzidas pela ressincronização.

Os critérios iniciais, apoiados na existência de um complexo QRS alargado ( $\geq 120$  ms), mostraram-se pouco confiáveis, pois somente valores superiores a 150 ms mostraram correlação de 70% com áreas de assincronia, explicando assim as cifras de até 30% de pacientes N/R.

Recentemente, técnicas distintas e critérios ecocardiográficos têm sido propostos e vêm sendo aplicados à prática clínica diária. Ainda não se dispõe de um “padrão-ouro” ecocardiográfico, confiável e aceito mundialmente.

Assim sendo, as recomendações atuais para a seleção de pacientes, a técnica de implante adequada e as programações otimizadas durante o acompanhamento podem contribuir significativamente para o aumento de bons resultados com a TRC, diminuindo o número de pacientes N/R.

Relampa 78024-435

Garillo R, Melo CS, Pachón Mateos CTC, Silva Jr. O, Leite GMS, Carvalho EIJ. Patients unresponsive to cardiac resynchronization therapy. *Relampa* 2007; 20(x): 169-174.

**ABSTRACT:** The weighing in of scientific advances and the increase in the number of cardiac resynchronization implants, the percentage of unresponsive patients varies between 11 to 43% depending on the criteria being used. This article reviews the causes associated with the absence of effective response to the cardiac resynchronization therapy (CRT) as well as the care involved in reducing the number of unresponsive patients. These measures include adequate criteria in selecting CRT candidates, care during implantation and optimization of device programming during the follow-up of patients.

**DESCRIPTORS:** cardiac resynchronization therapy, unresponsive patients.

---

Relampa 78024-435

Garillo R, Salgado Melo C, Pachón Mateos CTC, Silva Jr. O, Leite GMS, Carvalho EIJ. Pacientes no responsivos a la terapia de resincronización cardíaca. *Relampa* 2007; 20(x): 169-174.

**RESUMEN:** Pese a los avances científicos y el aumento del número de implantes de resincronizadores cardíacos, el porcentaje de pacientes no responsivos varía del 11 al 43%, dependiendo de los criterios utilizados. Este capítulo hace una revisión de las causas asociadas a la ausencia de respuesta efectiva a la terapia de resincronización cardíaca (TRC), así como de los cuidados para reducir el número de pacientes no responsivos. Esas medidas incluyen criterios de selección adecuados de los candidatos a la TRC, cuidados durante el implante y optimización de la programación de los dispositivos durante el acompañamiento de los pacientes.

**DESCRIPTORES:** terapia de resincronización cardíaca, pacientes no responsivos.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2993-3001.
- 2 Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96: 3272-7.
- 3 Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay (MUSTIC). *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
- 4 Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Multicenter Insync randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) study group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985-95.
- 5 Cleland J, Daubert JC, Erdmann E, et al. (CARE-HF). The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
- 6 Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Biventricular pacing in heart failure: back to basics in the pathophysiology of left bundle branch block to reduce the number of nonresponders. *Am J Cardiol* 2003; 91: 55F-61F.
- 7 Fox DJ, Fitzpatrick AP, Davidson NC, et al. Optimization of cardiac resynchronization therapy: addressing the problem of nonresponders. *Heart* 2005; 91: 1000-2.
- 8 Yu CM, Fung WH, Lin 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.
- 9 Bleeker GA, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 544-9.
- 10 Porciani MC, Dondina C, Macioce R, et al. Echocardiographic examination of atrioventricular and inter-ventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1108-10.
- 11 Sogard P, Egeblad H, Pedersen A, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure. Evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002; 106: 2078-84.
- 12 Ritter PH, Dib JC, Lelievre T. Quick determination of the optimal AV delay at rest in patients paced in DDD mode for complete AV block. *Eur JCPE* 1994; 4: A163 (Abstract).