

Prevenção de Fibrilação Atrial Paroxística por Estimulação em Pacientes com Indicação para Marcapasso

I. F. LOZANO⁽¹⁾ A. VINCENT⁽²⁾ J. RODA⁽³⁾ M. MÉNDEZ⁽⁴⁾ J. M. M. FERRER⁽⁵⁾ F. ANDRADE⁽⁶⁾
J. J. MANZANO⁽⁷⁾ R. CERES⁽⁸⁾ J. ERREJON⁽⁸⁾ J. TOQUERO⁽¹⁾

Reblampa 78024-387

Lozano IF, Vincent A, Roda J, Méndez M, Ferrer JMM, Andrade F, Manzano JJ, Ceres R, Errejon J, Toquero J. Prevenção de fibrilação atrial paroxística por estimulação em pacientes com indicação para marcapasso. Reblampa 2005; 18(2): 63-68.

RESUMO: Realizou-se estudo prospectivo, não randomizado, multicêntrico com o objetivo de analisar a relevância e a utilidade clínicas de quatro algoritmos de estimulação, disponíveis em uma família de estimuladores cardíacos, na prevenção da fibrilação atrial. A população foi constituída por pacientes com Doença do Nó Sinusal (DNS), com ou sem fibrilação atrial pré-existente. No período de abril de 2000 a abril de 2001, foram incluídos no registro 68 pacientes de 14 hospitais na Espanha, sendo 33 do sexo masculino e 35 do feminino, com idade média de 72±12 anos. A indicação para o implante de marcapasso foi DNS paroxística em 15 pacientes (22%) e DNS com FA em 53 (78%). Os algoritmos de estimulação preventiva foram individualmente programados para cada paciente utilizando as funções de diagnóstico dos dispositivos. Observou-se redução significativa no *burden* mediano de FA para o grupo total (n=32) de 3,9 para 1,3% (67%, $P=0,034$, teste de Wilcoxon^a). A diminuição foi acompanhada por redução não significativa de 1,47 para 0,64 (56%) do número mediano de episódios por dia. A porcentagem média de estimulação atrial aumentou de 72 para 78%.

DESCRITORES: fibrilação atrial, estimulação elétrica, marcapasso cardíaco artificial, *burden* de fibrilação atrial, doença do nó sinusal, algoritmos de estimulação.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum na prática clínica, afetando o prognóstico do paciente¹⁻³. O tratamento farmacológico atual é freqüentemente ineficaz, provocando efeitos colaterais⁴⁻⁸, o que fez crescer o interesse por tratamentos alternativos nos últimos anos⁹⁻¹⁴.

A estimulação cardíaca fisiológica tem se mostrado mais eficaz que o modo VVI na prevenção de episódios de FA durante o acompanhamento de pacientes com indicações para implante de marcapasso¹⁵⁻¹⁷. Inúmeras investigações em andamento utilizam diferentes métodos de estimulação atrial para prevenir e tratar episódios de FA paroxística¹⁸⁻²⁰. Recentemente, algorit-

(1) Hospital Puerta de Hierro, Madr, Espanha.

(2) Vitatron, Holanda.

(3) Hospital General Universitario, Valencia, Espanha.

(4) Hospital Militar Gómez Ulla, Madr, Espanha.

(5) Hospital Txagorritxu, Vitoria, Espanha.

(6) Hospital Del Insalud, Mérida, Espanha.

(7) Hospital Dr Negrin, Las Palmas de Gran Canaria, Espanha.

(8) Hospital General de Albacete, Espanha.

Endereço para correspondência: R. Beira Rio, 45 - cj. 73 - CEP 04548-050 - São Paulo - SP - Brasil.

Trabalho recebido em 03/2005 e publicado em 06/2005.

mos de estimulação para prevenção de FA foram disponibilizados em alguns marcapassos para a prática clínica diária^{21,22}. O objetivo específico desses algoritmos de estimulação é prevenir a ocorrência de episódios de FA paroxística por adaptação da frequência de estimulação frente a uma arritmia iminente. A segurança e a eficácia desses algoritmos foram estudadas em um estudo prospectivo e randomizado, denominado AFT, cujos resultados foram recentemente comunicados²³⁻²⁵. No presente estudo, a indicação primária para implante de marcapasso foi a presença de FA refratária a drogas, com ou sem bradicardia.

Vários estudos retrospectivos descreveram a alta incidência de FA paroxística em pacientes com doença do nó sinusal (DNS)²⁶⁻²⁸. Portanto, este registro de prevenção de FA enfocou principalmente pacientes com esse distúrbio do ritmo e mostrou a experiência com os quatro algoritmos para prevenção de FA disponíveis nos estimuladores cardíacos DDDR da Vitatron.

OBJETIVO

Analisar a relevância e a utilidade clínicas de quatro algoritmos de estimulação, disponíveis em uma família de estimuladores cardíacos, na prevenção da fibrilação atrial.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo prospectivo, não randomizado, multicêntrico. Foram considerados elegíveis pacientes com indicação para marcapasso que apresentavam DNS (classificação I ou IIa da AHA-ACC)²⁹, com ou sem FA paroxística pré-existente.

Foram utilizados estimuladores cardíacos DDDR da Vitatron PreventAF e Selection 9000, programados com a mesma funcionalidade (o Selection 9000 não foi atualizado com o software AF 3.0). Foram incluídas funções de diagnóstico para FA (figura 1) como: *burden* total de FA, número de episódios de FA, número de complexos atriais prematuros (CAPs) e relatórios detalhados de *onset*^c de até 16 episódios (figura 2).

Os dispositivos implantados contavam com quatro algoritmos de estimulação para prevenção de FA: Pace ConditioningTM, Post-PAC ResponseTM, PAC SuppressionTM e Post-Exercise ResponseTM, cujo funcionamento é apresentado na figura 3. O diagrama dos procedimentos do estudo encontra-se resumido na figura 4.

1. A programação de acompanhamento come-

çou com uma fase de maturação de duas semanas, utilizada para otimizar os parâmetros de estimulação e sensibilidade. Atenção especial foi dada para a prevenção da sensibilidade da onda R de campo

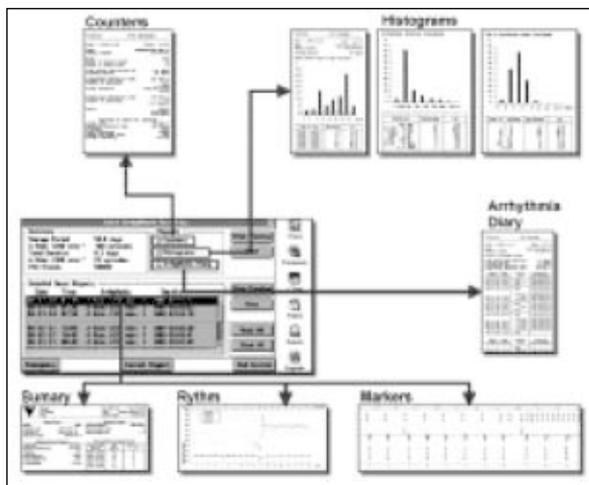


Figura 1 - Funções de diagnóstico dos marcapassos Vitatron.

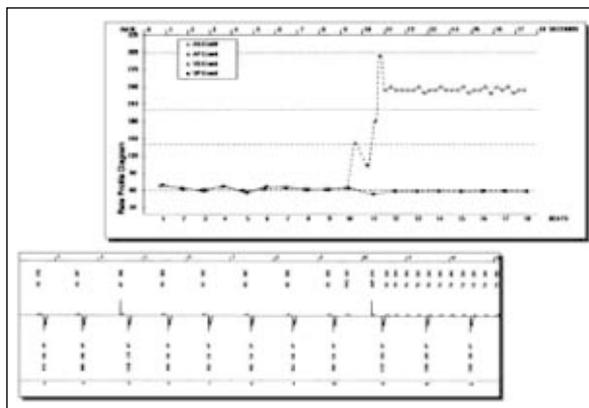


Figura 2 - Relatório detalhado do *onset*^c de FA.

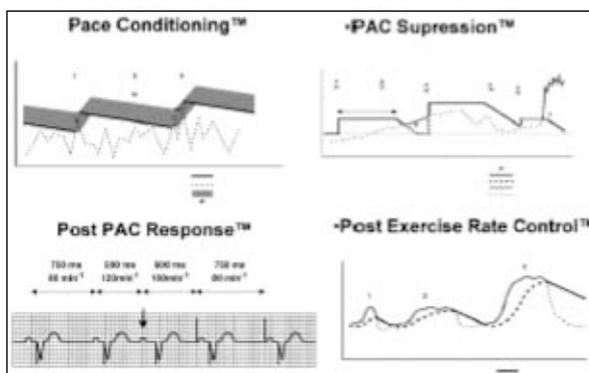


Figura 3 - Vista esquemática dos quatro algoritmos de estimulação para prevenção de FA.

^a Wilcoxon signed rank test

^c Começo

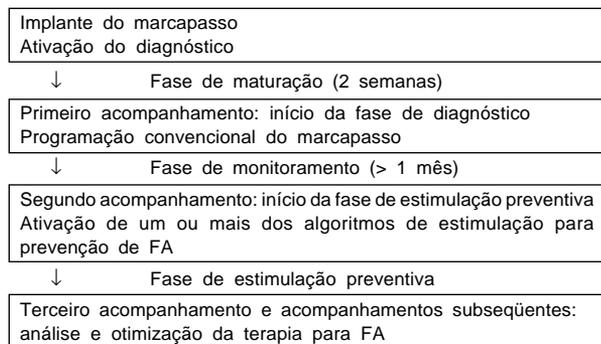


Figura 4 - Projeto do registro de prevenção de FA.

distante (FFRW^d). Um *blanking* atrial pós-ventricular (BAPV^e) de 150 ms foi programado e eletrodos atriais com uma distância reduzida ponta-anel (10 mm) foram implantados em todos os pacientes.

2. Em seguida, teve início uma fase de monitoramento com duração mínima de um mês, com o objetivo de monitorar a ocorrência de FA e coletar os mecanismos individuais de *onset*^f por meio da informação diagnóstica do estimulador cardíaco. Durante essa fase, o estimulador cardíaco foi programado para estimulação de dupla-câmara convencional com os algoritmos para prevenção de FA desligados (OFF).

3. Durante a fase de estimulação preventiva, os algoritmos de estimulação para prevenção de FA foram programados com base na análise do diagnóstico de FA, de acordo com as recomendações descritas na figura 5. Se CAPs fossem vistos antes do *onset*^f de FA, os algoritmos de CAP eram ativados; se não houvesse CAP antes do *onset*^f de FA, o *Pace Conditioning* era recomendado. O *Post-Exercise Response* era recomendado se, antes do *onset*^f de FA, ocorresse uma diminuição da frequência. Se não fosse detectado nenhum episódio de FA, nenhum algoritmo era ativado, mantendo-se apenas o monitoramento.

4. Acompanhamentos subseqüentes foram utiliza-

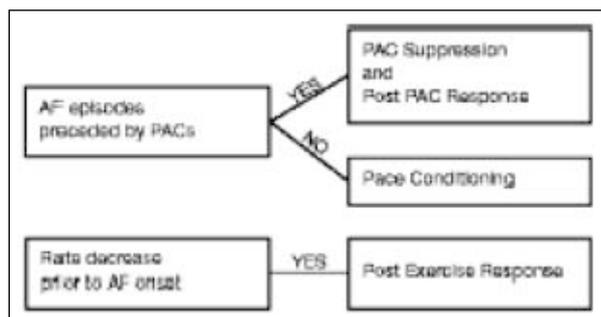


Figura 5 - Recomendações para programação em pacientes com FA durante a fase de monitoramento.

dos para avaliar a eficácia da terapia visando otimizá-la, com base no julgamento médico.

O *burden* de AF é definido como a porcentagem de tempo na qual o paciente está em FA (tempo total de todos os episódios de FA) durante o acompanhamento. O início de um episódio de FA é definido como uma frequência atrial acima de 170 min⁻¹ por pelo menos seis intervalos ventriculares. O final de um episódio de FA é definido como uma frequência atrial abaixo de 170 min⁻¹ por pelo menos 30 intervalos ventriculares.

A redução relativa no *burden* de FA é definida como a mudança porcentual (%) no *burden* de FA entre os acompanhamentos, isto é, se o *burden* de FA altera-se de 10 para 4%, significa que houve uma redução de 60%. A medida do resultado primário foi dada pela mudança no *burden* de FA entre o monitoramento e o último acompanhamento na fase de estimulação preventiva. As medidas do resultado secundário foram dadas pelo número de episódios de FA e a porcentagem de estimulação atrial em cada fase.

Como a distribuição da recorrência de FA não segue a distribuição normal de Gauss, a análise baseada na média é muito influenciada por valores extremos, como é o caso de pacientes em FA persistente ou com longos episódios de FA. Portanto, foi utilizada uma análise baseada na mediana, que fornece uma descrição mais precisa do grupo (figura 5).

RESULTADOS

O registro foi realizado em 14 centros na Espanha, no período de abril de 2000 a abril de 2001. Foram incluídos 68 pacientes, 33 do sexo masculino e 35 do feminino, com idade média de 72 ± 12 anos. Em todos, a indicação para marcapasso foi DNS, sendo que 53 (78%) apresentavam FA paroxística antes do implante.

Este relatório descreve um subgrupo de 32 pacientes com FA paroxística pré-existente que haviam apresentado pelo menos um episódio de FA na fase de monitoramento e concluído no mínimo um episódio na fase seguinte de estimulação preventiva. Os 36 pacientes restantes não apresentaram FA durante a fase de monitoramento, sendo excluídos desta análise.

A duração média ± desvio padrão da fase de monitoramento foi 67,1 ± 33 dias e da fase preventiva, de 100,1 ± 45 dias. Os algoritmos para prevenção de FA foram individualmente programados, conforme mostrado na tabela I (n = 32). Em nove pacientes todos os quatro algoritmos foram ativados.

^d FFRW – Far Field R Wave

^e PVAB – Post Ventricular Atrial Blanking

Resultados Primários

O *burden* mediano de FA para o grupo total (32 pacientes) foi reduzido de 0,94 para 0,3 h /dia⁻¹ (de 3,9 para 1,3%) (teste de Wilcoxon[®]: $P = 0,034$), o que representa uma redução de 67% (figura 6). A figura 7 mostra a caixa e a marcação com os quartis da distribuição do *burden* de FA durante as fases de monitoramento e estimulação preventiva. Dos 32 pacientes, 24 (75%) apresentaram diminuição no *burden* de FA. Dezenove (59%) tiveram uma redução relativa de 50% ou mais (figura 8).

Resultados Secundários

Observou-se redução não significativa do número de episódios de FA, que passaram de 1,47 episódios por dia durante a fase de monitoramento, para 0,64 durante a estimulação preventiva (redução relativa de 56%). A porcentagem média de estimulação atrial aumentou de 72 para 78%, o que representa um aumento de 13% (tabela II).

Terapia com Drogas

Uma das recomendações do registro era manter o tratamento antiarrítmico pré-existente. Oito pacientes começaram no registro fazendo uso de drogas antiarrítmicas. Durante o registro, a terapia com drogas foi alterada em sete pacientes: em três foi adicionada uma droga antiarrítmica, em dois uma droga foi alterada e em dois outros uma droga foi suspensa em razão da redução da FA e do alívio dos sintomas.

TABELA I
PROGRAMAÇÃO DOS ALGORITMOS DE ESTIMULAÇÃO PARA PREVENÇÃO DE FA

Algoritmo	% de pacientes
Post-PAC Response	69
PAC Suppression	69
Post-Exercise Response	66
Pace Conditioning	50

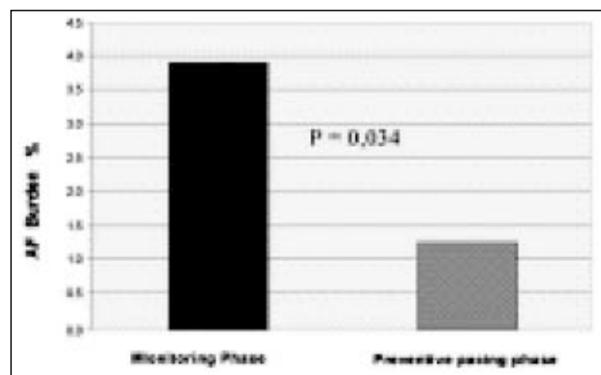


Figura 6 - *Burden* mediano de FA durante as fases de monitoramento e estimulação preventiva.

DISCUSSÃO

Os novos marcapassos utilizados neste registro provaram ser muito úteis para o diagnóstico e a prevenção de episódios de FA paroxística por meio de algoritmos de estimulação. As funções de diagnóstico do marcapasso forneceram informação valiosa sobre a ocorrência e o desenvolvimento de FA em cada paciente. Assim, a informação diagnóstica foi utilizada para adaptar a terapia do marcapasso a cada paciente individualmente, o que explica os resultados satisfatórios obtidos, em que pese a curta duração do acompanhamento.

A redução no *burden* mediano de FA foi de 67% entre o primeiro e o último acompanhamento, com apenas um leve aumento na porcentagem de estimulação atrial, de 72 para 78%. Isto explica porque o *Pace Conditioning*, o único dos quatro algoritmos para prevenção de FA capaz de fazer um "overdrive" do átrio, que só foi ativado em 50% dos pacientes. Os outros três algoritmos somente estimulam o átrio por curtos períodos de tempo, na presença de deflatores de fibrilação atrial.

Outra característica relevante do registro é a alta confiabilidade dos dados obtidos. No estudo AFT²³⁻²⁵, que analisou a eficiência desses mesmos algoritmos,

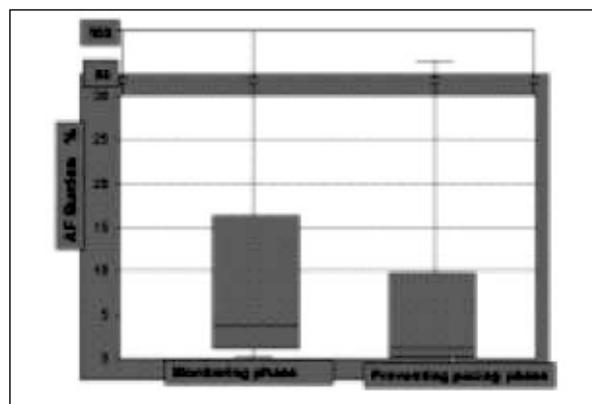


Figura 7 - Caixa e marcação do *burden* de FA.

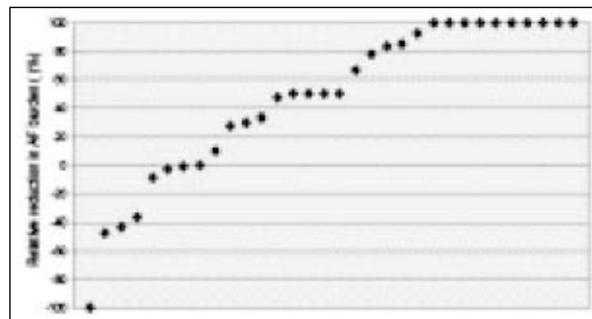


Figura 8 - Redução relativa no *burden* de FA por paciente (n=32).

TABELA II
RESULTADOS SECUNDÁRIOS

Medida do Resultado	Primeiro Acompanhamento	Último Acompanhamento	Mudança
Número mediano de episódios por dia	1,47	0,64	-56
Estimulação atrial (%)	72	78	+13

muitos episódios foram excluídos da análise por causa de *undersensing*^f atrial ou FFRW^d. Neste registro, somente dois episódios foram excluídos em razão de FFRW^d, cuja baixa incidência pode ser explicada pela presença de eletrodos atriais bipolares com uma curta distância ponta-anel (\pm 10 mm) e programação de *blanking* atrial de 150 ms. A seleção de um BAPV^e longo, de 150 ms, não compromete a detecção de FA, mas pode causar problemas de *undersensing*^f de flutter atrial³⁰.

Os dados apresentados mostram limitações típicas de todos os registros não cegos ou não randomizados e em que não existe protocolo fixo. Este registro, entretanto, descreve a utilidade clínica dos algoritmos para prevenção de FA disponíveis nos estimuladores cardíacos utilizados, evidência que também foi mostrada no estudo AFT. O principal valor deste registro

é a análise da utilidade desses algoritmos na prática clínica diária.

A população estudada incluiu pacientes com DNS com ou sem FA paroxística e reuniu uma porcentagem significativa de pacientes com indicação para marcapasso. O protocolo de acompanhamento foi muito simples e pôde ser realizado em todos os hospitais. Portanto, os resultados do registro podem ser muito úteis quando da seleção e programação de marcapassos de dupla-câmara em pacientes com DNS.

CONCLUSÕES

O registro de prevenção de FA demonstrou a utilidade de quatro algoritmos de estimulação preventiva na prática clínica diária. Durante o registro, foi observada redução significativa no *burden* de FA e em todos os outros parâmetros. Diagnósticos dedicados foram a chave para a adaptação da terapia ideal de estimulação durante o acompanhamento.

^f falha de sensibilidade

Reblampa 78024-387

Lozano IF, Vincent A, Roda J, Méndez M, Ferrer JMM, Andrade F, Manzano JJ, Ceres R, Errejon J, Toquero J. Atrial fibrillation prevention by stimulation in patients who are eligible for pacemakers. Reblampa 2005; 18(2): 63-68.

ABSTRACT: This study is a prospective, nonrandomized, multicentre registry. Patients are eligible for the registry if they have sick sinus syndrome (SSS) with or without pre-existing atrial fibrillation. The preventive pacing algorithms were programmed for each patient on individual basis using the diagnostic features of the devices. In the period from April 2000 to April 2001 a total of 68 patients (33 male, 35 female) has been included in the registry in 14 hospitals in Spain. Mean age was 72 \pm 12 years and the pacemaker indication was SSS in 15 patients (22%) and SSS with paroxysmal AF in 53 patients (78%). The median AF burden for the total group (n=32) was significantly reduced from 3.9 to 1.3% (67%, P=0.034, Wilcoxon signed rank test). The decrease in AF burden was accompanied by a non-significant decrease in the median number of episodes per day from 1.47 to 0.64 (a decrease of 56%). The average atrial pacing was increased from 72 to 78%.

DESCRIPTORS: atrial fibrillation, electrical stimulation, artificial cardiac pacing, atrial fibrillation burden, sick sinus syndrome, pacing algorithms.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
- 2 Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-73.
- 3 Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham heart study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
- 4 Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-16.
- 5 Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med* 1992; 117: 141-50.
- 6 Nattel S, Hadjis T, Talajic M. The treatment of atrial fibrillation: an evaluation of drug therapy, electrical modalities and therapeutic considerations. *Drugs* 1994; 48: 345-71.
- 7 Ganz LI, Antman EM. Antiarrhythmic drug therapy in the management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 1175-89.
- 8 Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. The Canadian trial of atrial fibrillation investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.
- 9 Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569-83.
- 10 Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radio-frequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-6.
- 11 Friedman PA, Dijkman B, Warman EN, et al. Atrial therapies reduce atrial arrhythmia burden in defibrillator patients. *Circulation* 2001; 104: 1023-8.
- 12 Israel CW, Lawo T, Lemke B, Gronefeld G, Hohnloser SH. Atrial pacing in prevention of paroxysmal atrial fibrillation: first results of a new combined algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1888-90.
- 13 Ricci R, Santini M, Puglisi A, et al. Impact of consistent atrial pacing algorithm on premature atrial con number paroxysmal atrial fibrillation recurrences in brady-tachy syndrome: a randomized prospective crossover study. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5: 33-44.
- 14 Israel CW, Hugl B, Unterberg C, et al. Pace-termination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1121-8.
- 15 Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, et al. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-6.
- 16 Skanes AC, Krahn A, Yee R, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian trial of physiologic pacing. CTOPP investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 167-72.
- 17 Lamas GA, Lee K, Sweeney M, et al. MOST investigators. The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am Heart J* 2000; 140: 541-51.
- 18 Daubert C, Mabo P, Berder V. Atrial tachyarrhythmias associated with high degree interatrial conduction block: prevention by permanent atrial resynchronization. *Eur J Card Pacing Electrophysiol* 1994; 4: 35-44.
- 19 Saksena S, Prakash A, Hill M, et al. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual site right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 687-94.
- 20 Prakash A, Saksena S, Krol R. Dual site pacing is effective for atrial fibrillation prevention in patients with and without conduction delay. *JACC* 2001; 37: 95A. (Abstract Suppl).
- 21 Ip J, Beau S, Cameron D, Messenger J. Early results of Adopt A. A dynamic atrial overdrive pacing to treat paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 306 (Abstract).
- 22 Israel CW, Hugl B, Unterberg C, et al. Pace-termination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1121-8.
- 23 Camm J. The atrial fibrillation therapy study. XXIII European Congress of Cardiology. [Presentation]. Stockholm 1-5 September 2001.
- 24 Camm J. AF therapy study: preventive pacing for paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Electrophysiol* 2002; 24 (Abstract).
- 25 Camm AJ. AF therapy study: preventive pacing for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2002; 3 (Suppl. A206) (Abstract).
- 26 Sgarbossa EB, Pinski SL, Maloney JD, et al. Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome. Relevance of clinical characteristics and pacing modalities. *Circulation* 1993; 88: 1045-53.
- 27 Rosenquist M, Brandt J, Schüller H. Long term pacing in sinus node disease. Effect of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988; 116: 16-22.
- 28 Santini M, Alexidou G, Ansalone G, Cacciato G, Cini R, Turitto G. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and mode of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 1990; 65: 729-35.
- 29 Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *Circulation* 1998; 97: 1325-35.
- 30 Nowak B, Kracker S, Rippin G. Effect of atrial blanking time on the detection of atrial fibrillation in dual chamber pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 496-9.