



Estudos Clínicos Randomizados em Terapia de Ressincronização Cardíaca

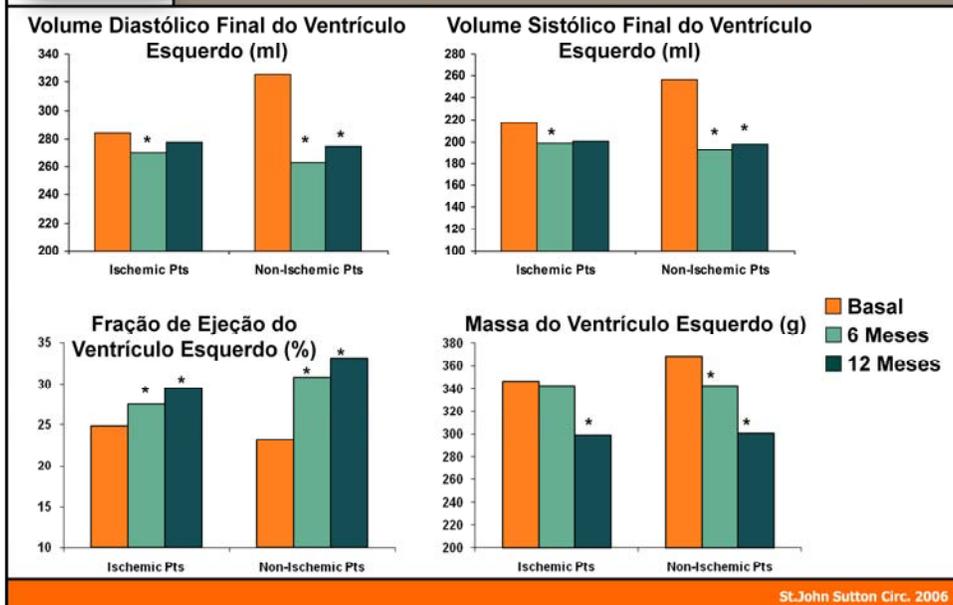
Estudo	Pacientes	NYHA	FEVE	DDFVE	Ritmo	QRS	CDI
PATH-CHF	41	III,IV	≤35%	Qualquer	RS	≥120	N
MUSTIC	58	III	≤35%	≥60	RS	≥150	N
MIRACLE	453	III,IV	≤35%	≥55	RS	≥130	N
MUSTIC AF	43	III,IV	≤35%	≥60	FA	≥200	N
MIRACLE ICD	369	III,IV	≤35%	≥55	RS, FA	≥130	S
CONTAK CD	227	II-IV	≤35%	Qualquer	RS	≥120	S
MIRACLE ICD II	186	II	≤35%	≥55	RS	≥130	S
PATH-CHF II	101	II-IV	≤35%	Qualquer	RS	≥120	S/N
COMPANION	1520	III,IV	≤35%	Qualquer	RS	≥120	S/N
CARE-HF	814	III,IV	≤35%	Índice ≥30	RS	≥120	N

3812

Vários estudos clínicos randomizados e controlados realizados em aproximadamente 3800 pacientes construíram evidências para o uso da terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Excluindo as poucas exceções, como os estudos CONTAK-CD e o estudo PATH-CHF II, todos os demais incluíram pacientes com IC grave, com classes funcionais III-IV *New York Heart Association* (NYHA), fração de ejeção do ventrículo esquerdo significativamente reduzida e duração do QRS superior ou igual a 120 ms. A grande maioria dos pacientes estavam em ritmo sinusal e aproximadamente 50% dos pacientes eram tratados também com um desfibrilador cardíaco implantável.



Remodelamento Reverso em Pacientes em TRC: Importância da Etiologia



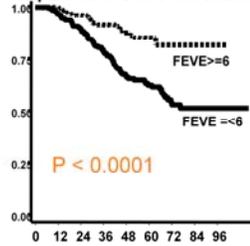
St.John Sutton Circ. 2006

Os efeitos da TRC no remodelamento reverso são notáveis e extensos. Aqui está um dos vários estudos – o estudo MIRACLE – mostrando que a TRC induz a uma redução significativa tanto do volume diastólico final quanto do volume sistólico final do ventrículo esquerdo, resultando em grande aumento da fração de ejeção e na redução da massa do ventrículo esquerdo. Embora as diferenças no remodelamento reverso do ventrículo esquerdo em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não-isquêmica tenham sido bastante publicadas, estas diferenças, no entanto, não resultaram em diferença na sobrevida.

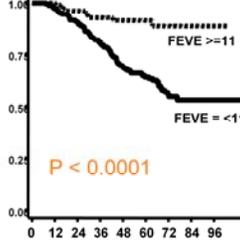


A mudança da FEVE em 6 meses prediz resultado a longo prazo independente da etiologia

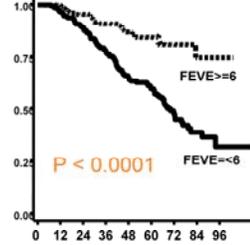
Kaplan-Meier Sobrevida estimada



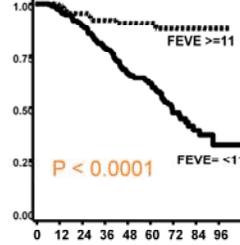
Kaplan-Meier Sobrevida estimada



Kaplan Meier Sobrevida livre de eventos



Kaplan Meier Sobrevida livre de eventos



Seguimento (meses desde resposta)

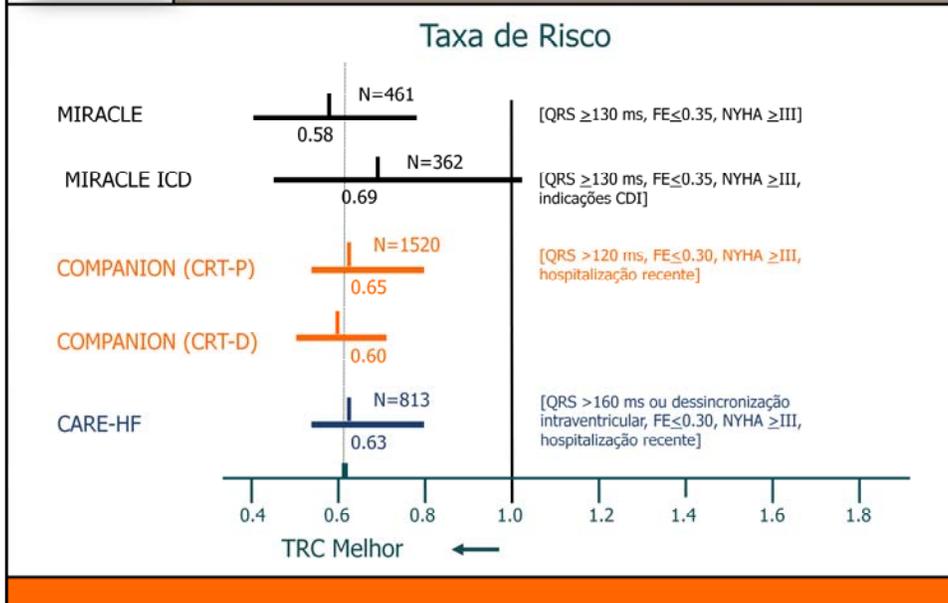
Seguimento (meses desde resposta)

Di Biase, Auricchio et al. EHJ 2008

Na verdade, nossos dados mostraram que quando a fração de ejeção ventricular esquerda aumentou em pelo menos 6 pontos absolutos, não houve diferenças na sobrevida de pacientes com etiologia isquêmica ou não-isquêmica. De nota, a mudança na fração de ejeção do ventrículo esquerdo em 6 meses foi preditora de sobrevida a longo prazo (média de tempo de seguimento de 3,5 anos). Neste estudo, no entanto, não foi possível distinguir se houve diferença na sobrevida dos pacientes que tiveram mudança expressiva na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, ≥ 11 pontos absolutos, quando comparados com os demais, que tiveram aumento em pelo menos 6 pontos absolutos.



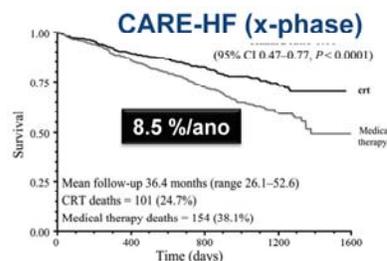
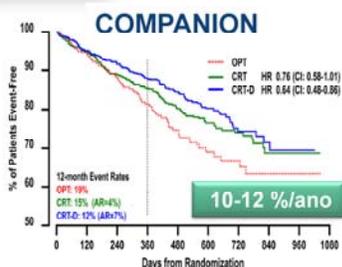
Efeito da TRC na Mortalidade, Hospitalização e Medicação e.v



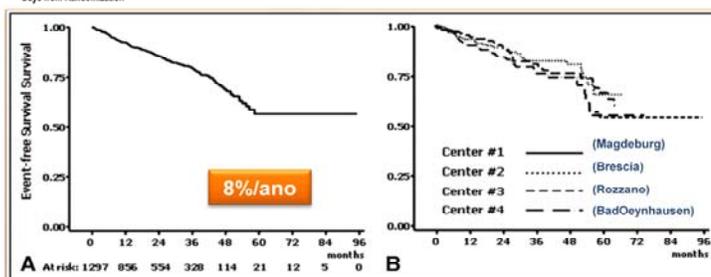
Os 4 maiores estudos randomizados e controlados em pacientes com insuficiência cardíaca, que tiveram mortalidade e/ ou hospitalização como desfecho primário, mostraram, de maneira consistente, que a TRC apresentou grande e significativa redução no número total de mortes, percentagem de hospitalizações e uso de medicações e.v (inotrópicos, vasodilatadores e diuréticos). A taxa de risco de todos os estudos variou entre 0.58 e 0.69, indicando a redução de eventos combinados em pelo menos 35% a 40% a favor da TRC.



Coerência na Taxa de Sobrevida



Registro MILOS



Auricchio et al. AIC 2007

A impressionante redução na taxa de mortalidade anual observada em estudos prospectivos-randomizados-controlados tem sido confirmada recentemente nas análises comparativas da taxa de mortalidade no estudo MILOS “Multicenter Longitudinal Observational Study”. Houve grande semelhança nas características dos pacientes dos 4 centros participantes do estudo MILOS; mais importante, a mortalidade anual por todas as causas observada no estudo MILOS foi 8%, sendo assim compatível com a taxa de mortalidade dos estudos COMPANION e CARE-HF. O estudo MILOS ressalta que os resultados obtidos nos estudos randomizados e controlados são reprodutíveis na prática diária.

Table 2 Results of intention-to-treat analysis

		Right uni ventricular		Biventricular		Δ	P
		n	mean ± SD	n	mean ± SD		
Treatment arm 1	6 min walked test distance (m)	18	360 ± 101	18	389 ± 109	+29	
	Peak VO ₂ (ml . kg ⁻¹ min ⁻¹)	17	13.9 ± 4.4	17	15.7 ± 4.1	+1.8	
	QOL score	21	35.9 ± 20.1	21	32.4 ± 21.8	- 3.5	
Treatment arm 2	6 min walked test distance (m)	20	324.2 ± 98	20	332.5 ± 128.1	+8	
	Peak VO ₂ (ml . kg ⁻¹ min ⁻¹)	15	12.8 ± 3.6	15	13.7 ± 3.9	+0.9	
	QOL score	18	41.5 ± 23.1	18	36.0 ± 19.5	- 5.5	
Treatment arms 1+2	6 min walked test distance (m)	38	341 ± 100	38	359 ± 121	+18	ns
	Peak VO ₂ (ml . kg ⁻¹ min ⁻¹)	32	13.4 ± 4.0	32	14.8 ± 4.1	+1.4	0.08
	QOL score	30	38.5 ± 21.4	30	34.1 ± 20.6	-4.4	0.01
	Patient preference	39*	4	39	33		0.001

VO₂=oxygen uptake; QOL=quality of life; n=number of patients without missing data; *=2 patients did not indicate any preference.

Table 3 Efficacy analysis set

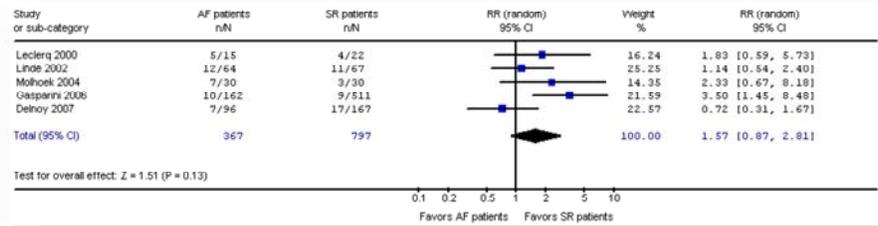
		Right-univentricular		Biventricular		Δ	P
		n	mean ± SD	n	mean ± SD		
Treatment arm 1	6 min walked test distance (m)	18	360 ± 101	18	389 ± 109	+29	
	Peak VO ₂ (ml . kg ⁻¹ min ⁻¹)	17	13.9 ± 4.4	17	15.7 ± 4.1	+1.8	
	QOL score	21	35.9 ± 20.1	21	32.4 ± 21.8	- 3.5	
Treatment arm 2	6 min walked test distance (m)	16	323 ± 105	16	358 ± 109	+35	
	Peak VO ₂ (ml . kg ⁻¹ min ⁻¹)	13	12.2 ± 3.1	13	13.8 ± 4.2	+1.6	
	QOL score	16	40.6 ± 24.3	16	35.1 ± 20.4	- 5.5	
Treatment arms 1+2	6 min walked test distance (m)	34	342 ± 103	34	374 ± 108	+32	0.05
	Peak VO ₂ (ml . kg ⁻¹ min ⁻¹)	30	13.2 ± 3.9	30	14.9 ± 4.2	+1.7	0.04
	QOL score	37	37.9 ± 21.8	37	33.6 ± 21	-4.3	0.11
	Patient preference	37	33	37	4		0.001

VO₂=oxygen uptake; QOL=quality of life; n=patients without missing data.

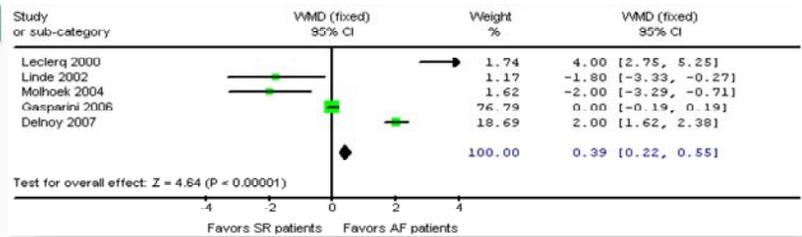
MUSTIC-AF: Leclercq et al Eur Heart J 2002; 23: 1780

Embora a fibrilação atrial (FA) esteja frequentemente presente nas classes funcionais NYHA III-IV, apenas um estudo prospectivo-randomizado e controlado – o estudo MUSTIC-AF – abordou este importante grupo de pacientes. No entanto, os resultados deste estudo foram bastante decepcionantes. Na verdade, tanto a análise intenção de tratar quanto a análise da eficácia do efeito da estimulação biventricular foram quase indistinguíveis da estimulação ventricular direita convencional.

Mortalidade por todas as causas



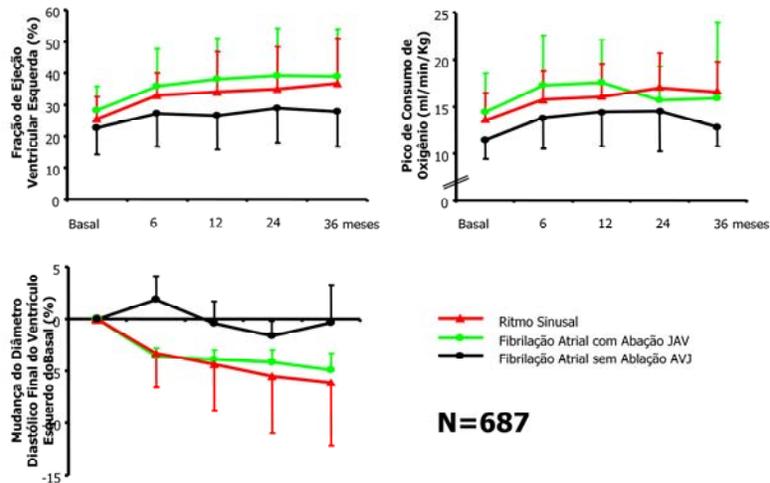
FEVE



Por outro lado, uma metanálise recente usou dados coletados em estudos observacionais, como o estudo MUSTIC-AF, e incluiu 367 pacientes com fibrilação atrial e 797 pacientes em ritmo sinusal. A metanálise mostrou que a mortalidade por todas as causas e as alterações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram similares em pacientes com ritmo sinusal e com FA. No entanto, houve uma certa heterogeneidade em relação as mudanças na fração de ejeção do ventrículo esquerdo.



Efeito da Ablação e TRC em pacientes com IC com FA



Gasparini M, et al. JACC 2006

Em relação a isso, todos os dados apresentados por Gasparini e pelo nosso grupo, mostraram que, a fim de obter semelhança no remodelamento reverso e mudança na capacidade de exercício em pacientes com FA e naqueles com ritmo sinusal, deve-se realizar ablação juncional atrioventricular. Na verdade, embora tenham obtido com sucesso boa frequência cardíaca de repouso com a programação do marcapasso e com drogas antiarrítmicas em todos os pacientes com fibrilação atrial que não foram submetidos a ablação, isto aparentemente não foi suficiente. Na verdade, somente 100% de estimulação biventricular contínua, assim como a ablação da junção atrioventricular, foi capaz de alcançar resultados significantes na melhora funcional, no remodelamento reverso e na sobrevida.

 Terapia com Dispositivo para IC Grave: Terapia de Ressincronização Cardíaca			
	ESC/EHRA 2007 Diretrizes em estimulação e TRC	ESC/HFA/ESICM 2008 Diretrizes para o diagnóstico e tratamento de IC aguda e crônica	ACC/AHA/HRS 2008 Marcapasso cardíaco & Dispositivos antiarrítmicos
Classe I	FEVE ≤35% QRS ≥120 ms NYHA III - NYHA IV Tratamento medicamentoso otimizado (TMO) Dilatação VE <i>Ritmo sinusal</i>	FEVE ≤35% QRS ≥120 ms NYHA III - NYHA IV TMO	FEVE ≤35% QRS ≥120 ms NYHA III - NYHA IV ambulatorial TMO <i>Ritmo sinusal</i>
	A (TRC-P) B (TRC-D)		A (TRC-P) B (TRC-D)
	Como acima <i>Classe I para CDI (atualização ou troca)</i>		
	B		A
Classe IIa	Como acima <i>Estimulação permanente (atualização ou troca)</i>		Como acima <i>Frequente dependência da estimulação ventricular</i>
	C		C
	Como acima <i>Fibrilação atrial permanente e indicação para ablação da junção AV</i>		Como acima <i>Fibrilação Atrial</i>
	C		B
<small>Vardas et al. EHI 2007 Dickstein et al. EHI 2008 Epstein et al. Circulation 2008</small>			

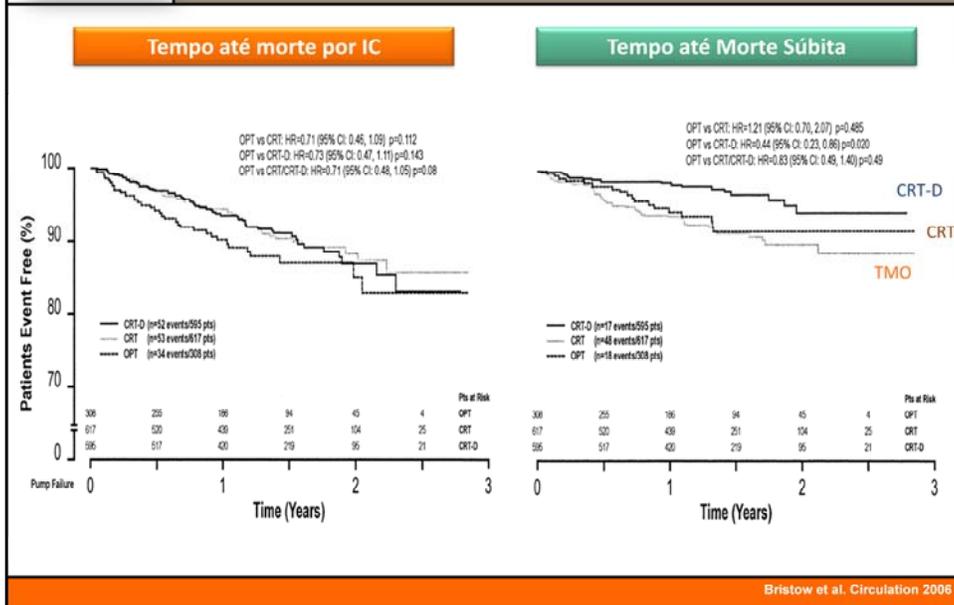
Todos estes resultados representaram as evidência clínica que têm sido publicadas nas diretrizes.

Diretrizes da prática clínica para terapia de ressincronização cardíaca (TRC) têm sido atualizadas pelas sociedades científicas americanas e européias. Estas são bastante concordantes com as recomendações classes I e IIa.

Em um primeiro momento, estas diretrizes têm incluído 2 novos grupos de pacientes com insuficiência cardíaca: pacientes com FA crônica e pacientes em que a dependência frequente da estimulação é previsível. Embora estas diretrizes compartilhem de um assunto comum, há também diferenças importantes. A importância disto é que a diretriz européia distingue entre os níveis de evidência para dois tipos de TRC: A para TRC-P (apenas estimulação) e B para TRC-D (com desfibrilador-cardioversor de back-up implantável). Esta situação peculiar surgiu como resultado da falta de estudos randomizados, controlados, paralelos, comparando TRC-P e TRC-D. Vou comentar em alguns momentos sobre esta aparente contradição.

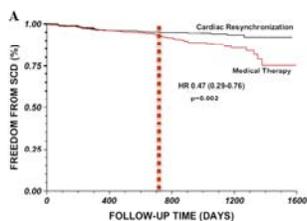
Outra importante diferença refere-se a FA: enquanto a diretriz americana considera a TRC apropriada para pacientes com FA sem distinção entre paroxística, permanente ou persistente, a diretriz européia recomenda TRC apenas para pacientes com FA crônica que também são submetidos a ablação da junção atrioventricular.

Causa de Morte no COMPANION

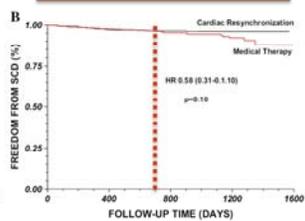


As análises das causas de morte no estudo COMPANION mostrou que o tempo para morte por IC para TRC-P e TRC-D foi significativamente maior do que na terapia medicamentosa otimizada. Em contraste, o tempo para morte súbita foi mais longo nos pacientes tratados com TRC-D; os pacientes tratados com TRC-P não apresentaram diferença em relação aos pacientes em tratamento medicamentoso otimizado. Estes resultados, no entanto, confrontam como os dados do estudo CARE-HF.

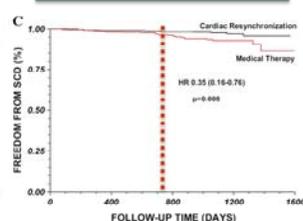
Morte Súbita



Provável Morte Súbita



Possível Morte Súbita

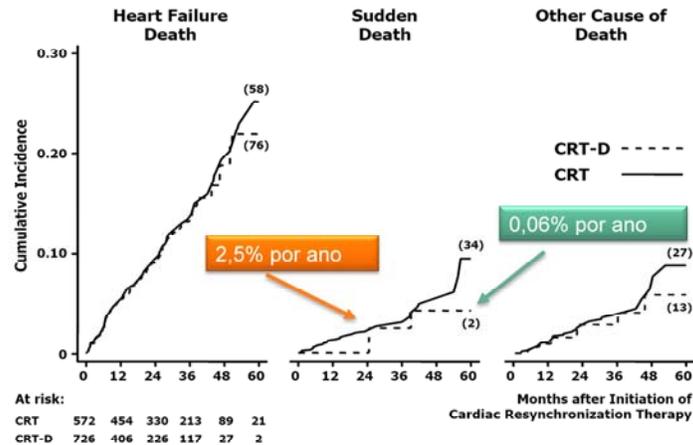


- Definite: witnessed sudden unexpected collapse with documented arrhythmia (classified as “arrhythmic”);
- Probable: witnessed sudden unexpected collapse without documented arrhythmia (classified as “unknown but probably arrhythmic”); and
- Possible: unwitnessed sudden unexpected death (classified as “unknown cause but known mode of death”) in the cardiovascular category.

No estudo CARE-HF, a probabilidade de morte súbita em pacientes submetidos a TRC foi extremamente baixa. Estes achados intrigantes indicaram que apenas a TRC-P pode ser capaz de reduzir de forma significativa a morte súbita.

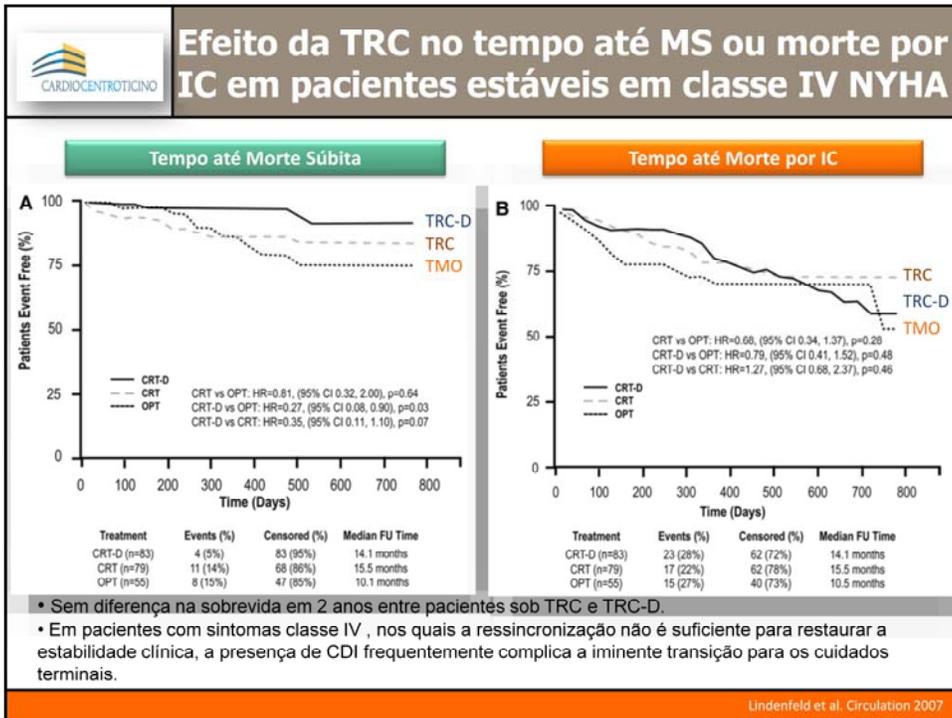


Causa de Morte em Pacientes sob TRC-D e TRC-P (n=1298): Registros do MILOS



Auricchio et al. (MILOS Study) Am J Cardiol 2006

Embora ainda esteja faltando um estudo randomizado-prospectivo comparando TRC-P e TRC-D, permanecendo assim o dilema de usar um ou outro dispositivo, nos registros do MILOS há observações indiretas que sugerem que a TRC-D é provavelmente melhor que a TRC-P. A probabilidade de morrer subitamente é em geral extremamente baixa e próxima à observada no estudo CARE-HF. No entanto, por causa dos registro do MILOS incluindo pacientes que foram tratados com TRC-P devido a falta de dispositivos TRC-D, a taxa de morte súbita anual foi de 2,5% em comparação com pacientes com IC que foram submetidos ao implante quando os dispositivos TRC-D estavam disponíveis. Neste último grupo de pacientes, a taxa de morte súbita anual foi aproximadamente 40 vezes menor. Como no estudo COMPANION, a taxa de IC foi semelhante nos pacientes submetidos a TRC-D e TRC-P.



Pacientes com IC sintomática em classe IV com duração prolongada do QRS e locação otimizada do eletrodo, podem retornar para classe III ou melhorar função e sobrevida, ao ponto que a prevenção de morte súbita volte a ser um objetivo relevante.

As informações sobre pacientes em classe IV são limitadas porque apenas 10% dos quase 4.000 pacientes participantes de estudos de ressincronização apresentaram sintomas classe IV. No estudo COMPANION, houve pacientes em classe IV, para os quais a ressincronização promoveu melhora na qualidade de vida (QV) e redução de hospitalizações e mortalidade; no entanto, estes pacientes estavam estáveis em casa antes de entrarem para o estudo e podem não representar pacientes típicos em classe IV. Mesmo neste grupo selecionado, não houve diferença em 2 anos de sobrevida entre pacientes sob TRC com ou sem o recurso desfibrilador.

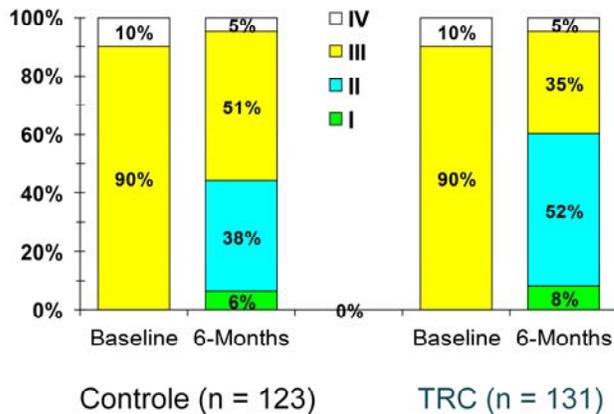
Em pacientes com sintomas classe IV, nos quais a ressincronização é insuficiente para restaurar a estabilidade clínica, a presença de um desfibrilador frequentemente complica a iminente transição para os cuidados terminais.

Há, porém, a necessidade de uma previsão exata que os pacientes irão permanecer em classe funcional IV e que serão significativamente beneficiados pela TRC.



Critério não confiável para prever respostas clínicas

MIRACLE: Classe Funcional NYHA



Como sabemos, por meio de todos os estudos randomizados-controlados, cerca de um terço dos pacientes continuam sintomáticos após a TRC. Como exemplo, os dados do estudo MIRACLE mostraram que aproximadamente 5% dos pacientes permaneceram em classe funcional IV e cerca de 5% permaneceram em classe funcional III após a TRC.

Uma das possíveis razões para a falta de melhora após a TRC é o fato que alguns pacientes com IC, apesar de apresentarem QRS com duração maior que 120 ms, não apresentam dessincronização mecânica.

	Estudo PROSPECT: Métodos ecocardiográficos selecionados e pontos de corte
Chung et al. Circulation 2008	

Vários métodos ecocardiográficos têm sido propostos para avaliar a dissincronia mecânica, e estes têm sugerido que apenas quando a dissincronia mecânica está presente e é detectável por uma técnica ecocardiográfica, a resposta à TRC é significativamente superior do que a observada em pacientes sem dissincronia mecânica. Apenas recentemente um estudo prospectivo, multicêntrico, observacional e controlado – o estudo PROSPECT – tem sido conduzido. Os pacientes incluídos neste estudo foram submetidos a um exame ecocardiográfico extenso, incluindo técnicas ecocardiográficas múltiplas, simples, avançadas para a detecção de dessincronização mecânica.

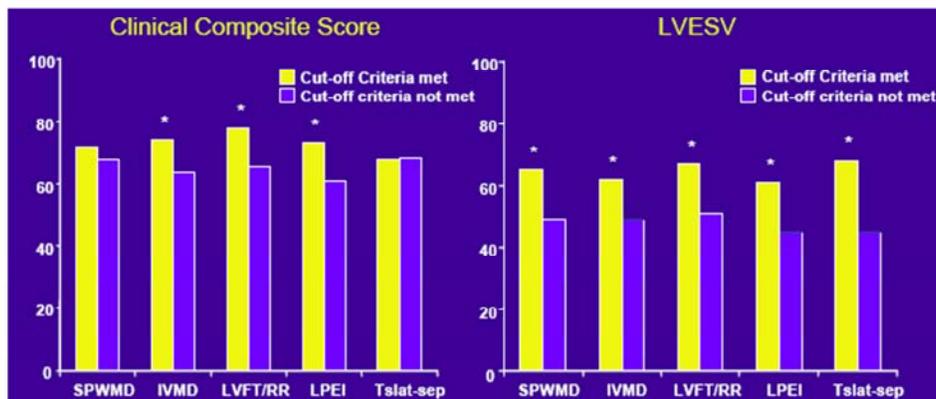
	Estudo PROSPECT: Desfechos
Chung et al. Circulation 2008	

O estudo teve como resultado primário um desfecho clínico composto e significativa redução no remodelamento reverso. Desfechos secundários múltiplos também foram selecionados. A idéia básica do estudo foi que nos pacientes em que a dissincronia mecânica for detectada, o escore clínico composto e o resultado do remodelamento reverso devem ser muito maiores do que nos pacientes sem dessincronização mecânica.



Valor Preditivo das Medidas Ecocardiográficas de Dissincronia

A presença de uma medida de dissincronia mecânica aumentou em 11-13% a resposta ao escore clínico composto e 13-23% o VSFVE



Chung et al. Circulation 2008

Contra qualquer expectativa, não houve parâmetro ecocardiográfico que pontuou melhor do que outro. No geral, a presença apenas da dessincronização mecânica acrescentou pouco ao desfecho clínico composto. Embora tenha havido tendência para maior frequência de pacientes com remodelamento reverso significativa quando a dessincronização estava presente, todos os índices foram realizados de forma semelhante. Este estudo questionou o valor real da avaliação da dessincronização mecânica pelo ecocardiograma em pacientes com IC candidatos a TRC.



ASE Publicação do Consenso dos Especialistas: Conclusão

Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for Performance and Reporting—A Report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group *Endorsed by the Heart Rhythm Society*

John Gorean III, MD, Theodore Abraham, MD, Deborah A. Agler, RDMS, Jerome J. Bass, MD, Genevieve Denuniaux, MD, Richard A. Grimm, DO, Randy Martin, MD, Jonathan S. Steinberg, MD, Martin St. John Sutton, MD, and Cheuk-Man Yu, MD, Pittsburgh and Philadelphia, Pennsylvania; Baltimore, Maryland; Cleveland, Ohio; Leiden, The Netherlands; Lyon, France; Atlanta, Georgia; N

APPLICATION OF DYSSYNCHRONY ANALYSIS IN CLINICAL PRACTICE AND REPORTING

Although a number of echocardiographic dyssynchrony methods discussed have suggested superiority to ECG QRS width for predicting response to CRT, evidence from large-scale clinical trials and current practice guidelines do not include an echocardiographic Doppler dyssynchrony study for patient selection.¹³ **Accordingly, this writing group currently does not recommend that patients who meet accepted criteria for CRT should have therapy withheld because of results of an echocardiographic Doppler dyssynchrony study.**¹³

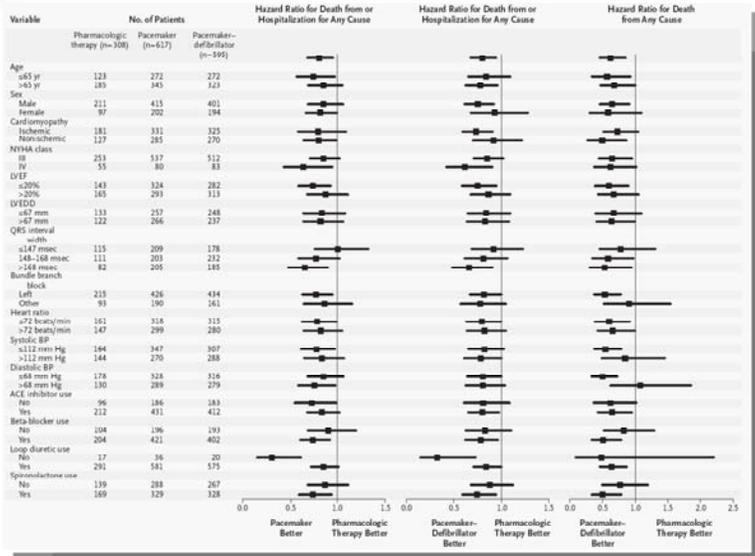


JASE 2008

Por esta razão, a conclusão de uma publicação da *American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group* foi que os pacientes que cumpriram os critérios (eletrocardiográficos) para TRC não devem ser contraindicados para a terapia por causa dos resultados de um estudo ecocardiográfico com Doppler para investigação de dissincronia. Esta é uma opinião compartilhada pelos membros do comitê da diretriz que não incluíram dessincronização nas últimas recomendações.



Estudo COMPANION: Todos os subgrupos igualmente beneficiados

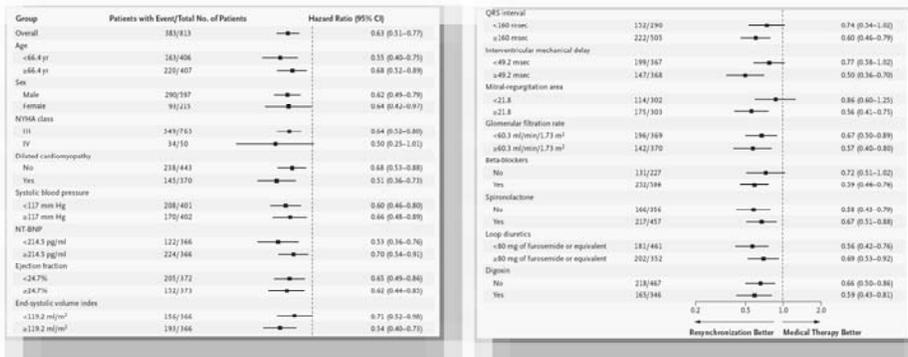


Bristow et al. NEJM 2005

Embora tanto o estudo COMPANION,



CARE-HF: Todos os subgrupos igualmente beneficiados



Cleland et al. NEJM 2005

Quanto o estudo CARE-HF, tenham mostrado que todos os subgrupos destes estudos prospectivos-randomizados se beneficiaram de forma semelhante da TRC,



Situações Específicas

Pacientes com BRD

Pacientes idosos

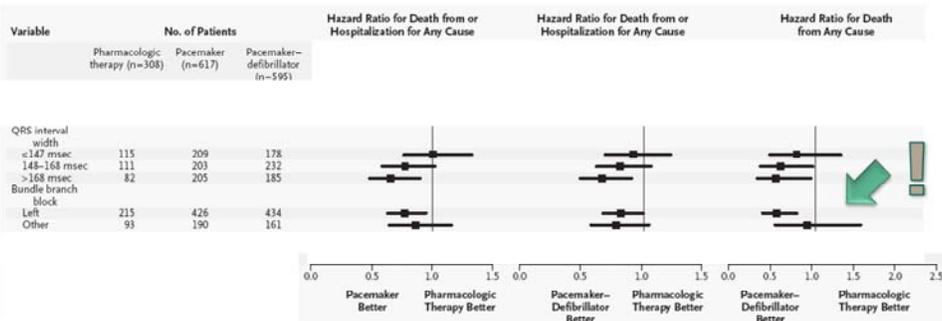
Pacientes com diabetes

Pacientes com insuficiência renal crônica

Há situações específicas em que o valor da TRC ainda não está esclarecido. Entre outras, estas quatro situações clínicas listadas são provavelmente as mais comuns e importantes, e que merecem maior atenção.



TRC em Pacientes com BRD: Estudo COMPANION



A entrega da TRC é subótima nestes pacientes ?

Estes pacientes estão doentes?

Bristow et al. NEJM 2005

Pacientes com bloqueio de ramo esquerdo formam geralmente o maior grupo de pacientes tratados com TRC. Aproximadamente 20% dos pacientes com IC candidatos a TRC apresentaram bloqueio de ramo direito no complexo QRS. A questão foi se este último grupo de pacientes se beneficiou igualmente da TRC. Os dados coletados no estudo COMPANION sugeriram que pacientes com bloqueio de ramo direito têm menor benefício na sobrevivência do que pacientes com bloqueio de ramo esquerdo. Como os pacientes com bloqueio de ramo direito têm frequentemente sequência de ativação elétrica diferente, é completamente possível que a TRC “convencional” seja subótima nestes pacientes. Alternativamente, estes pacientes podem ser mais doentes do que os pacientes com bloqueio de ramo esquerdo.

TABLE 1
Clinical and Hemodynamic Data of Patients with Right Bundle Branch Block and Left Bundle Branch Block

		All Patients (100)	Patients with RBBB (6)	Patients with LBBB (94)	P Value
Gender	(M/F)	74/26	5/1	69/25	n.s.
Age	(years)	62 ± 10	65 ± 4	62 ± 11	n.s.
Etiology	(CAD/DCM)	38/62	5/1	33/61	< 0.03
NYHA class	(III/IV)	96/4	4/2	92/2	< 0.001
Ejection fraction	(%)	22 ± 7	17 ± 8	23 ± 7	< 0.05
Peak VO ₂	(ml/kg/min)	13.8 ± 3.6	12.6 ± 4.4	13.9 ± 3.6	n.s.
Rhythm	(SR/AF)	86/14	6/0	80/14	n.s.
Mean heart rate	(bpm)	74 ± 15	89 ± 19	73 ± 14	< 0.009
PR interval	(ms)	189 ± 26	208 ± 25	188 ± 25	n.s.
QRS duration	(ms)	158 ± 22	150 ± 22	158 ± 22	n.s.
LVEDD	(mm)	67 ± 9	67 ± 7	68 ± 9	n.s.
PA systolic pressure	(mmHg)	38 ± 14	50 ± 12	37 ± 14	< 0.04
PCW mean pressure	(mmHg)	12 ± 9	13 ± 6	12 ± 9	n.s.
Pulmonary resistance	(WU)	2.6 ± 1.6	4.7 ± 1.3	2.5 ± 1.6	< 0.007
Left ventricle	(mmHg)				
Systolic pressure		104 ± 20	100 ± 26	104 ± 20	n.s.
Diastolic pressure		11 ± 7	18 ± 5	11 ± 6	< 0.04

Esta hipótese é aparentemente justificada por achados de um estudo pequeno, não controlado, observacional, realizado por Fantoni e colaboradores. Estes autores mostraram que pacientes com bloqueio de ramo direito tem com maior frequência doença arterial coronariana grave, ventrículo direito e esquerdo maiores, alta pressão e resistência pulmonar e pressão encunhada de capilar pulmonar.



Estudos Clínicos Randomizados & Dados (Questão da Idade)

	MIRACLE (2002)	COMPANION (2005)	CARE-HF (2005)	Piccini e cols. (2008)
Idade	64	66	67	71
Gênero (F)	32%	33%	26%	31%
Raça (B/N/I)	90/NA/NA	NA	NA	82/12/3
Diabetes	NA	40%	25%	16%
DAC	50%	55%	67%	57%
FEVE	0.22	0.22	0.25	0.25
QRS	167 ms	160 ms	160 ms	NA

Pacientes idosos são geralmente pouco representados em estudo randomizados-controlados, mas eles representam uma porção significativa e crescente de pacientes com insuficiência cardíaca. Neste slide, por exemplo, a média de idade dos pacientes incluídos no estudo MIRACLE, COMPANIN e CARE-HF é significativamente menor que a média de idade dos pacientes frequentemente admitidos nos hospitais dos EUA.



Comparação do desfecho após 6 meses em pacientes jovens e idosos

Variable	Age <65			Age 65-75			Age >75		
	CRT ON	CRT OFF	P value	CRT ON	CRT OFF	P value	CRT ON	CRT OFF	P value
NYHA class	-0.84±0.74	-0.48±0.71	<0.001*	-0.78±0.79	-0.49±0.70	0.002*	-0.78±0.71	-0.44±0.74	0.004*
LVEF (%)	5.23±7.84	1.38±6.32	<0.001*	2.98±8.00	0.75±6.75	0.03*	4.03±8.87	0.58±4.76	0.008*
6-min hall walk (m)	57.99±117.56	44.55±119.64	0.33	37.64±120.58	26.45±109.6	0.42	45.76±129.7	30.14±132.55	0.48
MLHFQ score	-21.58±23.17	-12.22±24.20	<0.001*	-15.92±24.4	13.14±23.72	0.35	-16.44±21.08	-11.84±25.99	0.24
Peak VO2 (ml/kg/min)	1.00±3.57	0.29±3.35	0.097	1.33±2.94	0.20±2.80	0.007*	0.40±2.65	0.40±2.93	0.99
Exercise time (sec)	80.57±194.01	22.54±175.01	0.01*	69.67±186.82	-2.98±176.21	0.006*	29.18±152.26	-17.93±198.35	0.20
LVESV (mL)	-42.67±70.28	-7.57±57.08	<0.001*	-22.77±57.93	3.74±53.89	<0.001*	-17.68±56.45	-0.86±41.71	0.06
LVEDV (mL)	-39.73±70.90	-3.27±60.03	<0.001*	-21.93±63.67	5.41±56.13	0.001*	-14.53±64.78	0.30±51.35	0.15
LVESD (mm)	-0.74±0.92	-0.083±0.66	<0.001*	-0.08±0.70	-0.16±0.64	0.55	-0.25±0.81	-0.06±0.64	0.32
LVEDD (mm)	-0.45±0.76	0.0036±0.67	<0.001*	-0.058±0.62	-0.12±0.58	0.59	-0.16±0.62	-0.12±0.54	0.82
QRS duration (msec)	-17.36±31.49	-3.62±34.06	<0.001*	-18.73±37.02	-7.02±31.66	0.007*	-13.79±30.78	-7.58±33.46	0.24

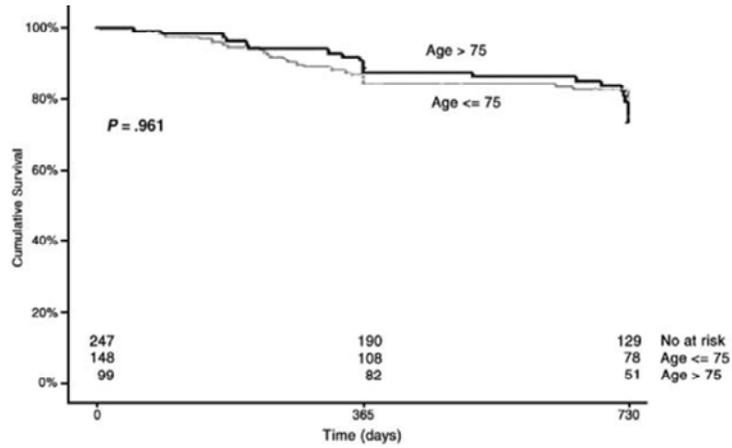
Compared with controls, patients from all three age groups whose CRT was activated had statistically significant improvements in NYHA class and LV ejection fraction
 MNHFQ minnesota living with heart failure quality of life score, VO2 oxygen consumption, LVEDV left ventricular end diastolic volume, LVESD left ventricular end systolic diameter, LVEDD left ventricular end diastolic diameter
 *P<0.05

Kron et al. J Interv Cardiol 2009

Como mostrado no slide, embora tenha havido uma tendência de menor benefício em pacientes com mais 75 anos do que em pacientes mais jovens, ainda assim houve vantagem para tratar pacientes mais velhos com TRC.

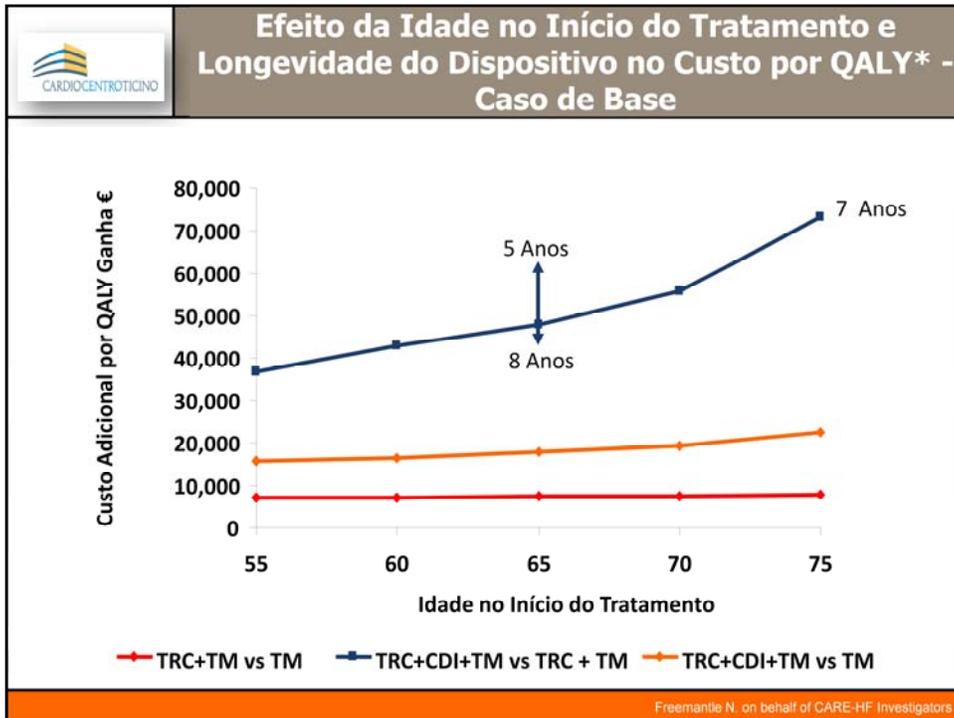


Resultados de pacientes jovens e idosos



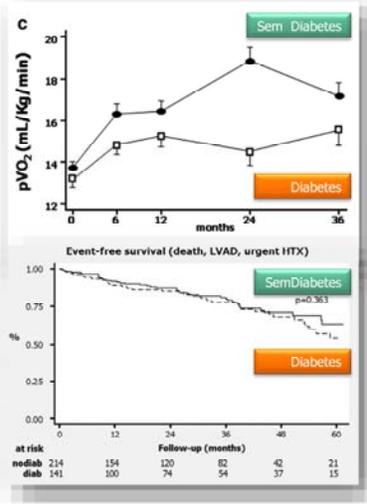
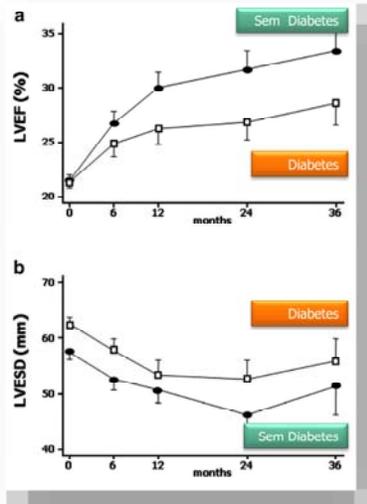
Delnoy et al AHJ 2008

Da mesma forma, a taxa de sobrevida tanto em pacientes jovens quanto em pacientes idosos tratados com TRC parece ter sido semelhante.



*QALY: anos de vida ajustados por qualidade.

Em relação ao tipo de dispositivo, devemos notar que o custo adicional por ano de QALY ganha, varia significativamente dependendo da idade no início do tratamento e a longevidade do dispositivo. Embora a TRC-P e a TRC-D tenham baixíssimo custo adicional por QALY ganha quando comparadas a terapia medicamentosa otimizada, é óbvio que o uso da TRC-D versus TRC-P é caracterizado por um significativo hipotético e nunca testado aumento custo de QALY ganha. Além disso, se o dispositivo tiver longevidade de 5 anos ao invés de 7, como o esperado, o custo adicional aumenta significativamente, por outro lado, mesmo se a longevidade do dispositivo aumentar um ano, haverá pouca redução.



Pacientes com diabetes representam cerca de um quarto de todos os pacientes tratados com TRC. Como mostram estes dados, embora pacientes com diabetes tenham tido menor remodelamento reverso e pequeno aumento no pico de consumo de oxigênio, a sobrevida foi impressionante similar.



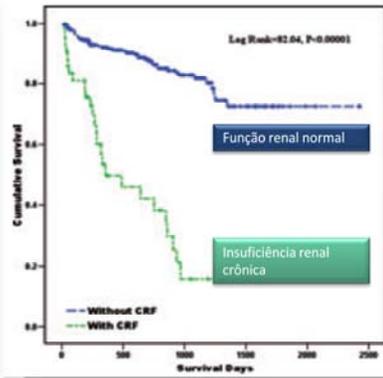
Diabetes e TRC

Outcome	Diabetic patients		Nondiabetic patients		P (interaction between CRT and diabetes)
	Medical therapy	Medication + CRT	Medical therapy	Medication + CRT	
n	101	106	303	303	
End points					
Death from any cause or unplanned hospitalization for a cardiovascular event	64 (63.4)	43 (40.6)	160 (53.0)	116 (38.3)	0.39
Death from any cause or unplanned hospitalization with worsening heart failure	54 (53.5)	35 (33.0)	137 (45.4)	83 (27.4)	0.91
Other serious adverse events					
Myocardial infarction	30 (29.7)	43 (40.6)	100 (33.1)	106 (35.0)	0.24
Stroke, transient ischemic attack	3 (3.0)	3 (2.8)	6 (2.0)	3 (1.0)	0.55

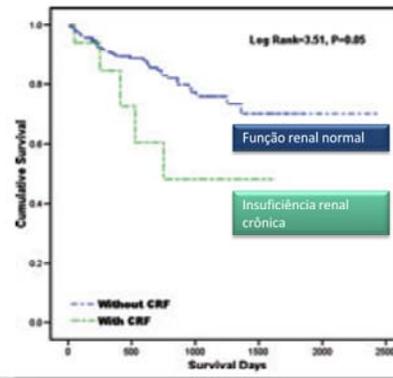
Diabetes Care 2007

No estudo CARE-HF esta observação foi confirmada por uma análise *post-hoc*. Como mostrado neste slide, os pacientes submetidos a TRC tanto com ou sem diabetes apresentaram frequência semelhante de mortalidade por todas as causas ou hospitalização não planejada por um evento cardiovascular causado por piora da insuficiência cardíaca.

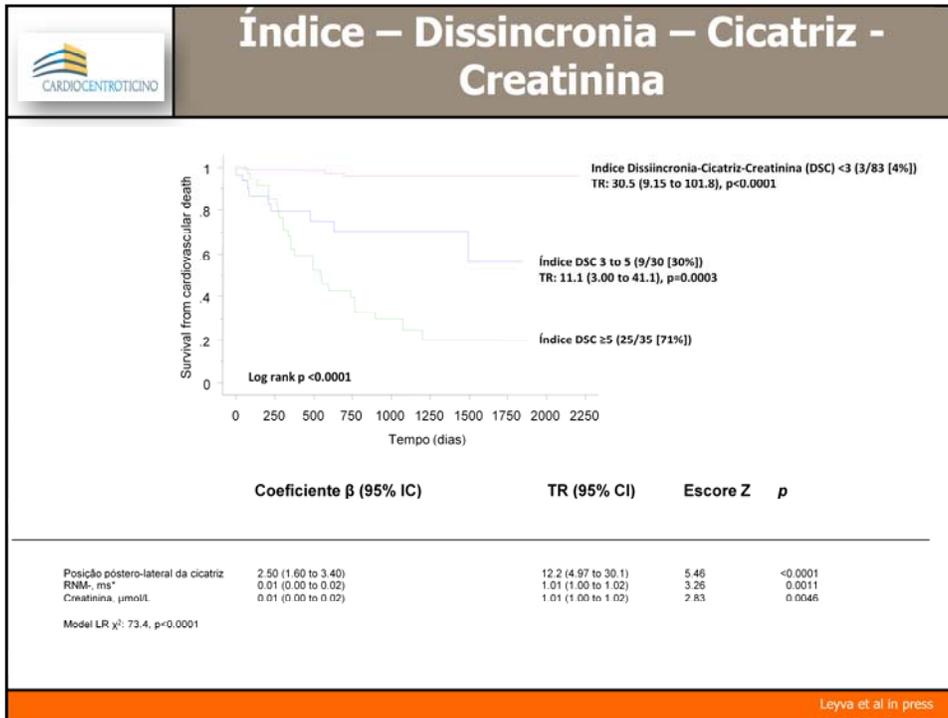
TRC-D com BB e sem BB



CRT-D e BB



Finalmente, a interação entre insuficiência renal e insuficiência cardíaca em pacientes tratados com TRC tem recebido pouca atenção até agora. A maioria dos dados publicados tem indicado pior prognóstico em pacientes submetidos a TRC com insuficiência renal.



A importância da insuficiência renal acima da presença da dissincronia mecânica avaliada por ressonância magnética e a presença de cicatriz pótero-lateral em pacientes com TRC tem sido recentemente apresentada. Leyva e cols. criaram um escore multiparamétrico que incluiu diversas variáveis clínicas e laboratoriais. Estes autores mostraram que cada uma destas 3 variáveis poderia aumentar significativamente o impacto na sobrevida de pacientes submetidos a TRC, sendo a localização pótero-lateral da cicatriz a mais impactante. Se esses dados forem confirmados no futuro, é muito provável que a nossa atual indicação para TRC será alterada. Ao mesmo tempo, o uso da TRC em novas populações de pacientes estão sendo atualmente avaliadas e, provavelmente, a extensão das indicações para pacientes em classe funcional II é nova e a próxima indicação.

The importance of renal failure on top of presence of mechanical dyssynchrony evaluated by magnetic resonance imaging and presence of posterolateral scar in CRT patients has been recently shown. Leyva et al. have created a multiparametric score which included several clinical and laboratory variables. These authors showed that only each of these 3 variables could significantly impact survival of CRT patients, the strongest one being location of a posterolateral scar. If this data will be confirmed in the future, it is very likely that our current indication to CRT will be amended. At the same time, the use of CRT in several new patient populations are currently evaluated and probably extension of the indication to functional class II patients is the new, upcoming indication.

 Terapia com Dispositivo para IC Grave: Terapia de Ressincronização Cardíaca			
	ESC/EHRA 2007 Diretrizes em estimulação e TRC	ESC/HFA/ESICM 2008 Diretrizes para o diagnóstico e tratamento de IC aguda e crônica	ACC/AHA/HRS 2008 Marcapasso cardíaco & Dispositivos antiarrítmicos
Classe I	FEVE ≤35% QRS ≥120 ms NYHA III - NYHA IV TMO Dilatação VE <i>Ritmo Sinusal</i>	FEVE ≤35% QRS ≥120 ms NYHA III - NYHA IV TMO	FEVE ≤35% QRS ≥120 ms NYHA III - NYHA IV ambulatorial TMO <i>Ritmo sinusal</i>
	A (TRC-P) B (TRC-D)		A (TRC-P) B (TRC-D)
	Como acima <i>Classe I para CDI (atualização ou troca)</i>		A
Classe IIa	Como acima <i>Estimulação permanente (atualização ou troca)</i>		Como acima <i>Frequente dependência da estimulação ventricular</i>
	B		
	Como acima <i>Fibrilação atrial permanente indicação para ablação da junção AV</i>		Como acima <i>Fibrilação atrial</i>
	C		C
	C		B
<small>Vardas et al. EHJ 2007 Dickstein et al. EHJ 2008 Epstein et al. Circulation 2008</small>			

Até que ponto, no entanto, devemos continuar a usar e consolidar as diretrizes disponíveis atualmente. Conforme mostrado na minha apresentação, atualmente não há contra-indicação para o tratamento de idosos, multi-morbidades (diabetes, insuficiência renal, etc) com TRC. Em circunstâncias raras no entanto, é possível divergir destas recomendações. Esta é um sempre uma decisão clínica, que no entanto deve ser compartilhada com o paciente e sua família.