

Ressincronização Cardíaca: Indicações Futuras

Dr. Jonathan S. Steinberg
Chefe do Departamento de Cardiologia
Diretor do Instituto de Arritmia Al-Sabah
Professor de Medicina
Hospitais St. Luke's e Roosevelt
"Columbia University College of Physicians & Surgeons"
New York, NY

FDA Indicações 2009

- Para TRC
 - Classes funcionais III ou IV NYHA
 - Tratamento medicamentoso otimizado ou estável
 - FE de VE \leq 35%
 - Duração do QRS \geq 130 ms
 - Ritmo sinusal normal
- Para TRC-D
 - Indicações para TRC, mais
 - Duração do QRS \geq 120 ms
 - Indicações de implante de CDI (prevenção primária ou secundária).

Contra-Indicações 2009

- Duração normal do QRS (< 120 ms), mesmo se houver dessincronização demonstrada pelo doppler tissular
- Insuficiência cardíaca diastólica (com função sistólica normal)
- Insuficiência cardíaca classes I ou II NYHA (apesar de todos os outros critérios para TRC)
- TRC como terapia substituta para estimulação ventricular direita padrão e indicações de terapia anti-bradicardia

“Olhando” para dentro do Futuro

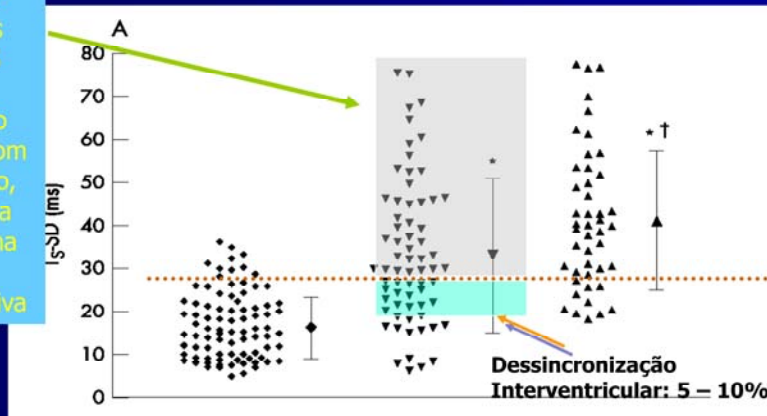
- TRC para QRS estreito
- TRC para Insuficiência Cardíaca Classes I e II
- Fibrilação atrial e ablação do nó AV
- TRC para indicações de rotinas anti-bradicardia

Os pacientes com QRS estreito
podem se beneficiar com TRC
da mesma maneira que os
pacientes com QRS largo?

Dessincronização Mecânica com com QRS Estreito

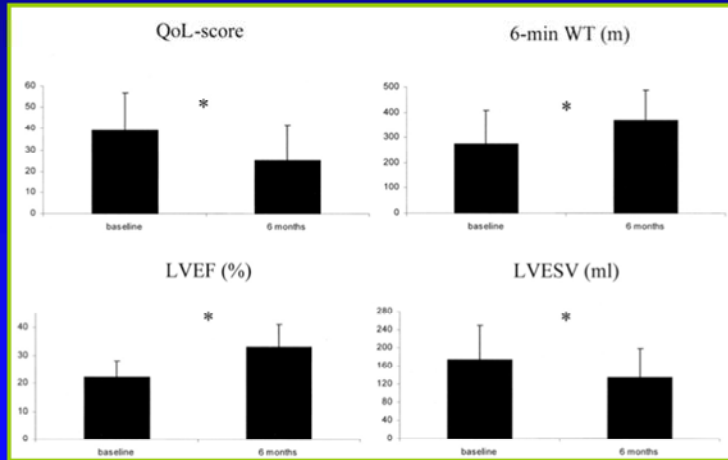
Normal <120 ms >120 ms

46% dos pacientes com QRS estreito; menos do que os com QRS largo, mas ainda assim uma minoria significativa



CM Yu et al. Heart 2003

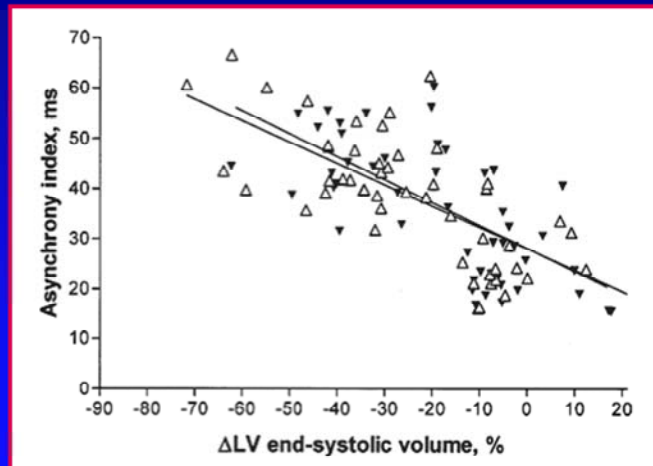
Resultados Preliminares Favoráveis em Pacientes com QRS Estreito



Retardo Septal-lateral > 85ms necessários

Bleeker et al, JACC 2006

O Remodelamento Reverso é Dependente da Dessincronização em Pacientes com QRS Estreito e Largo



RS > 65ms necessários Yu et al, JACC 2006

Ressincronização Cardíaca em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e QRS Estreito (RethinQ)

- Apenas estudos clínicos randomizados comparando CDI vs TRC-D; 156 pacientes com Classe III NYHA
- Critérios de dessincronização no Eco necessários para elegibilidade
- Desfecho primário (pico de consumo de O_2) sem diferença em 6 meses ($p = 0.63$)
- Desfechos secundários sem diferenças
 - Mudanças na QV, teste de caminhada dos 6 min
 - Mudanças na FE, VDF, VSF e Insuf. Mitral no Eco (remodelamento reverso)
- Mais pacientes com TRC-D aumentaram ≥ 1 classe NYHA (54% vs 29%; $p = 0.006$)
- Menos pacientes necessitaram de tto EV para IC (16% vs 22%; $p = NS$) no grupo TRC-D

Beshai et al, NEJM 2007

Alguma Expectativa para QRS Estreito Baseada no RethinQ?

- Estudo pode ter sido de baixo poder para importantes desfechos primários e secundários
- Desfecho primário diferente pode ter sido mais relevante
- Duração longa do estudo provavelmente importante
- Critérios do Eco não específicos
- Desfechos secundários selecionados foram positivos

Estudo Clínico Relevante

- Echo-CRT: TRC vs tto convencional; hospitalização ou mortalidade por IC
 - QRS estreito, dessincronização baseada no eco, FEVE \leq 35%, NYHA III-IV
 - N = 1258

A implementação da
estimulação bi-ventricular na
fase inicial da IC em pacientes
com disfunção ventricular
esquerda previne a
progressão para IC
sintomática?



- Diretrizes Atuais da ACC/AHA sobre Insuficiência Cardíaca Crônica enfatizam que cada estágio da IC é associado com uma determinada opção de tratamento.^{1,2}
- *Estágio A*: O tratamento deve incluir a redução dos fatores de risco e a educação do paciente e da sua família. Hipertensão, dislipidemia e diabetes devem ser focadas, e os inibidores da ECA ou BRAs também devem ser indicados para pacientes apropriados.
- *Estágio B*: Inibidores da ECA e BRAs são indicados para todos os pacientes; β -bloqueadores são indicados para pacientes apropriados.
- *Estágio C*: Todos os pacientes devem receber inibidores da ECA e β -bloqueadores. Outros tratamentos podem incluir dieta com restrição de sódio, diuréticos e digoxina .
 - Opções adicionais para pacientes apropriados incluem ressincronização cardíaca (se tiver bloqueio de ramo presente), cirurgia de revascularização e de valva mitral, antagonista da aldosterona e nesiritida.
 - A abordagem da equipe multidisciplinar pode ser eficaz.
- *Estágio D*: Sintomas refratários necessitam de intervenções especiais, que podem incluir inotrópicos, dispositivos para assistência ventricular, transplante cardíaco e assistência hospitalar.

1. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2101-2113.

Justificativa para Investigar TRC Para Prevenção da Progressão da IC

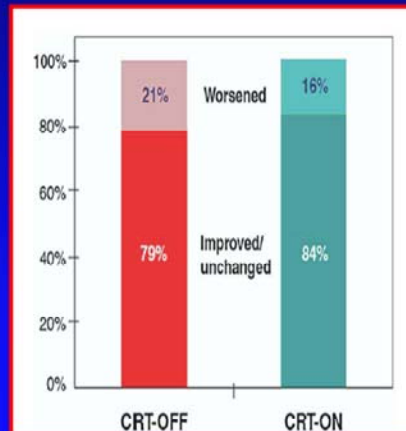
- No estudo MADIT II com pacientes com FE < 30% e insuficiência cardíaca classes I-II, 30% desenvolveram nova ou piora da insuficiência cardíaca durante 21 meses.
- No estudo CONTAK CD com 263 pacientes com insuficiência cardíaca classes I-II, houve melhora nas dimensões do VE mas não nos sintomas ou capacidade aeróbica em 6 meses.
- No estudo MIRACLE II 186 pacientes em IC classe II tratados com TRC, houve melhora dos diâmetros e fração de ejeção de VE, mas sem melhora no teste de caminhada de 6 minutos ou qualidade de vida em 6 meses.

“REsynchronization reVErSES Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction” (REVERSE)

- Objetivo: Determinar os efeitos da TRC na progressão da doença em pacientes com insuficiência cardíaca assintomáticos ou levemente sintomática e dessincronia ventricular
- Estudo clínico randomizado, paralelo controlado e duplo cego
- 610 pacientes randomizados

Linde et al, JACC 2008

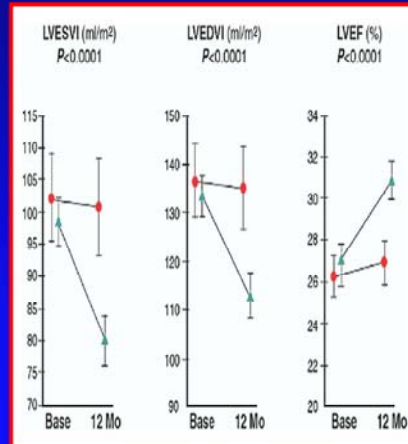
Desfecho Primário do REVERSE



- O grupo TRC foi discretamente mais eficaz do que o controle na redução da probabilidade de agravamento da IC mas foi estatisticamente NS ($p=0.10$) em 1 ano

Linde et al, JACC 2008

Achados estimulantes do REVESE



- Remodelamento reverso importante no grupo TRC
- Entretanto não houve melhora nos achado funcionais e taxas de mortalidade
- Houve redução nas hospitalizações por insuficiência cardíaca em aproximadamente 50% no grupo TRC

Estudos Clínicos Relevantes: Resultados Avaliados em 1-2 Anos

•MADIT-CRT: TRC-D vs CDI; todas as causas de mortalidade ou IC

- Cardiomiopatia isquêmica e FE \leq 30%, QRS \geq 130 ms, NYHA I-II
- Cardiomiopatia não-isquêmica e FE \leq 30%, QRS \geq 130 ms, NYHA II
- N = 1820

•RAFT: TRC-D vs CDI; todas as causas de mortalidade ou IC

- Cardiomiopatia e FE \leq 30%, QRS \geq 120 ms, NYHA II
- N = 1800

Todos os pacientes com FA elegíveis para TRC podem ser submetidos a ablação juncional AV?

Fibrilação Atrial Crônica

- Apenas 1 estudo clínico randomizado de TRC (MUSTIC-AF) envolvendo 48 pacientes
- Estudo PAVE de ablação JAV mais estimulação ventricular vs estimulação bi-ventricular
- Vários obstáculos inerentes para TRC eficaz

TRC na Insuficiência Cardíaca e FA: “MUSTIC – AF”

- N = 59
- IC Classe III, FEVE < 35%
- FA crônica e frequência ventricular “lenta”
- Desenho randomizado crossover 6 meses: estimulação VD vs estimulação bi-ventricular; 1o desfecho = caminhada 6 min
- Apenas 39 pctes completaram o estudo
- Sem diferenças no teste de caminhada dos 6 min: 341m vs 359m, respectivamente, e sem diferenças na QV
- Mais pacientes preferidos para estimulação bi-ventricular

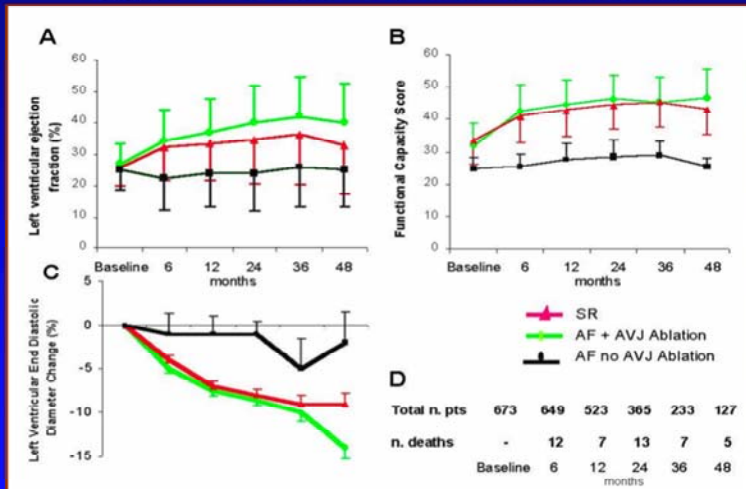
Objecões para Conseguir Captura Adequada da Estimulação Bi-Ventricular em Pacientes com FA

- Altas frequências cardíacas intrínsecas, necessitam de estimulação com altas frequências programadas
- Fusão de batimentos frequentes
- Pseudofusão de batimentos frequentes
- Estimação equivocada do registro bi-ventricular pelo contador do dispositivo

Exemplo de Estimulação Bi-Ventricular “Problemática”



TRC Aplicada na FA: Resultados de um Estudo Observacional



Courtesy of Gasparini et al

TRC Aplicada na FA: Resultados de um Estudo Observacional

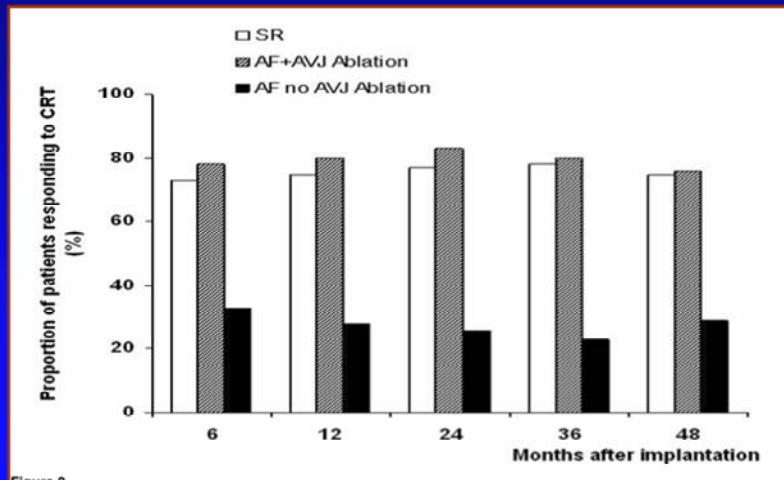
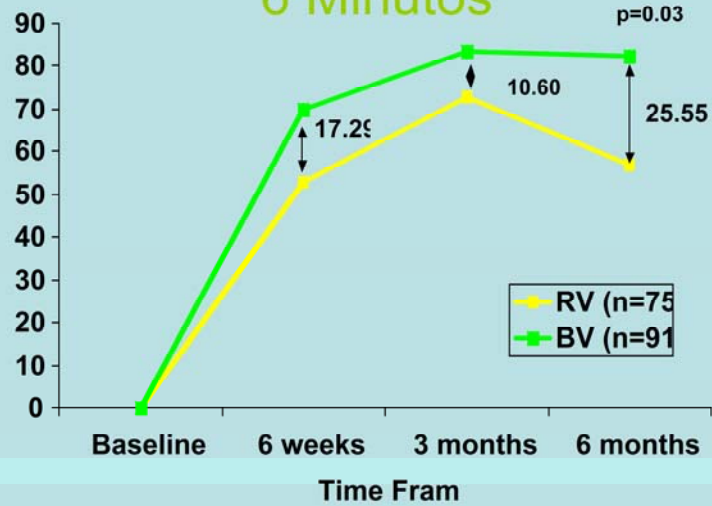


Figure 2

Courtesy of Gasparini et al

PAVE: Teste de Caminhada dos 6 Minutos

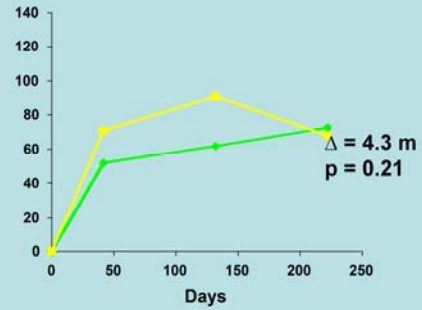
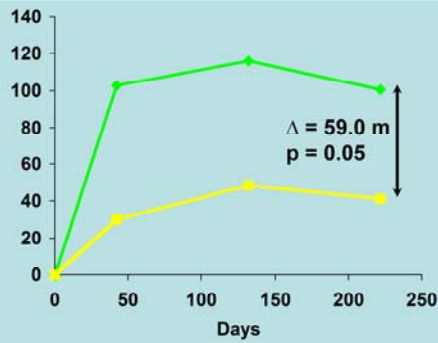


Acredito que vale ressaltar que a diferença entre os grupos aumenta após seis meses de estimulação isto porque o grupo VD piora enquanto o grupo BiV mantém a melhora (especialmente porque o grupo BiV melhora mais enquanto o grupo VD se mantém igual). Isto condiz com as observações de DAVID.

PAVE: Resultado do Teste de Caminhada do 6-Minutos em Relação a FEVE

FEVE \leq 35%

FEVE $>$ 35%



■ BV (N = 23)
■ RV (N = 26)

■ BV (N = 68)
■ RV (N = 48)

O Holter de 12 Derivações pode Predizer Respostas da TRC em Pacientes com FA Permanente e Frequência Aparentemente Controlada?

- Os pacientes foram instruídos a colocar o Holter de 12 derivações por 24 horas
- Um modelo de software adequado para análise foi usado para registrar percentagens de fusão, pseudofusão e captura completa dos batimentos



Intrínseco



Batimento do marcapasso



Fusão do batimento



Pseudofusão do batimento

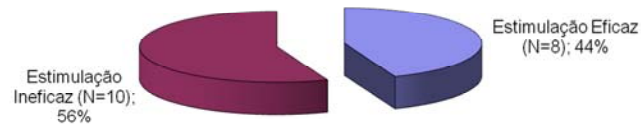
Kamath, Steinberg et al, JACC (in press)

Definições dos Desfechos

- Estimulação Eficaz
 - > 90% de captura completa dos batimentos identificados pelo programa de análise do Holter
- Estimulação Ineficaz
 - < 90% de captura completa dos batimentos identificados pelo programa de análise do Holter
 - Outras anormalidades sugerindo padrão de estimulação ineficaz, como fusão ou pseudofusão dos batimentos, ou outros

Kamath, Steinberg et al, JACC (in press)

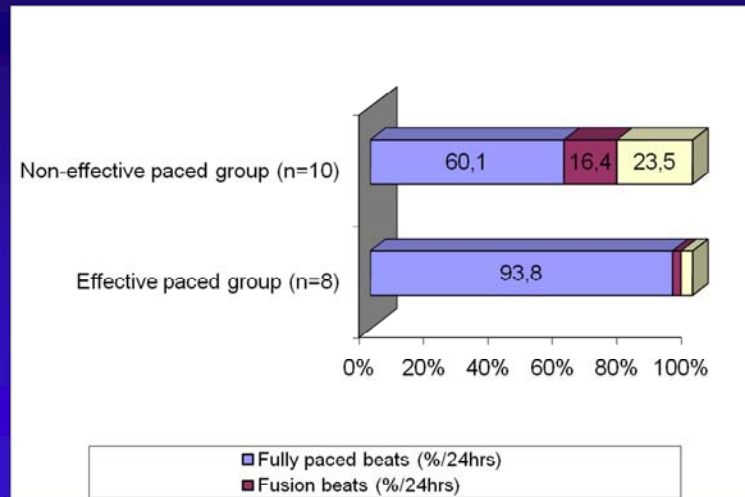
Análise dos Dados do Holter



Kamath, Steinberg et al, JACC (in press)

Após uma análise cuidadosa e formal do Holter usando um modelo algoritmo adequado previamente descrito, os resultados indicam que apenas 8 pontos, ou 44%, mostrou evidências de estimulação eficaz. Os 10 pontos restantes, que representam 56% dos pontos, tiveram estimulação ineficaz.. Por favor, tenha em mente que a estimulação BiV sempre demonstrou mais que 90% de captura e estes achados indicam que muitos pacientes tiveram um número significativo de batimentos com captura incompleta.

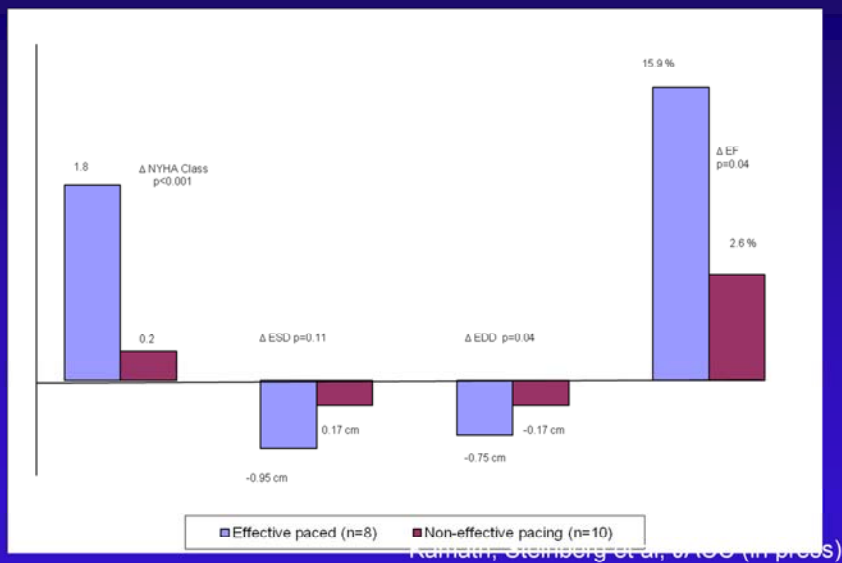
Resultados do Holter: Comparação dos Grupos de Estimulação



Kamath, Steinberg et al, JACC (in press)

Neste slide, nós temos a análise detalhada do Holter em cada grupo. O grupo estimulação eficaz teve completos 93,8% dos batimentos estimulados com captura completa. No grupo estimulação ineficaz, apenas 60% dos batimentos tiveram captura completa. Aproximadamente 40% da estimulação foi ineficaz por uma combinação de fusão e pseudofusão dos batimentos.

Estimulação Eficaz e Resultados



Ao longo dos 12 meses de seguimento, nem todos os pacientes apresentaram resposta clínica. A comparação dos grupos estimulação eficaz e não-eficaz mostrou que apenas o grupo estimulação eficaz teve melhora significativa na classe NYHA. De forma similar, apenas o grupo estimulação eficaz apresentou diminuição nos diâmetros sistólico e diastólico final, e uma melhora importante na fração de ejeção.

**Nossa Metanálise Indica que
Pacientes com FA se Beneficiam
com TRC**



Uso da TRC em Pacientes com FA

- Mais desafiante do que em pacientes com ritmo sinusal
- Os benefícios a longo prazo podem ser similares aos vistos em pacientes com ritmo sinusal normal, mas é mais difícil de serem atingidos e menos consistentes
- A importância da ablação da junção AV para facilitar respostas é estimulante, mas ainda não foi comprovada

Estudo Clínico Relevante

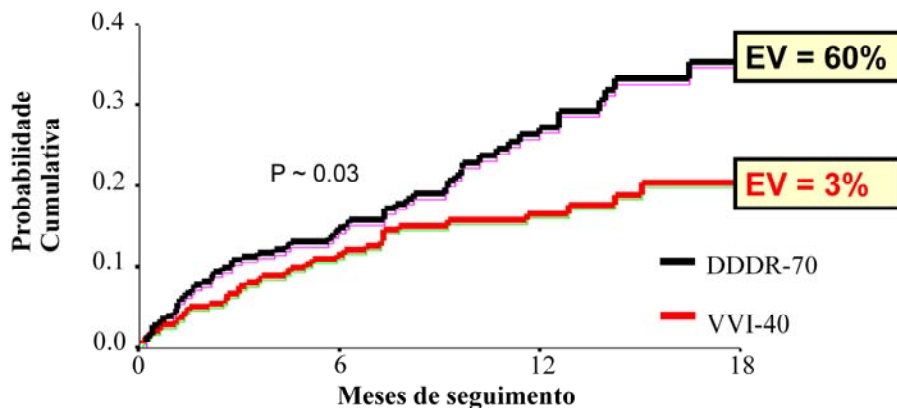
- Prevent-AF: JAV+TRC vs tto med; duração do teste ergométrico
 - FA permanente, indicação de CDI, FEVE \leq 35%, NYHA II-III, tto med máximo para FA e IC

A estimulação bi-ventricular pode substituir a estimulação de VD como um procedimento de rotina em todos ou na maioria dos pacientes que necessitam em grande parte da estimulação ventricular?

Resumo dos Efeitos Deletérios da Estimulação Apical de VD

- Atraso na condução intraventricular
- Dessincronização mecânica e elétrica de VE
- Remodelamento de VE
- Histopatologia miocárdica anormal
- Disfunção sistólica de VE
- Insuficiência cardíaca congestiva evidente
- Déficit na perfusão miocárdica
- Regurgitação mitral
- Aumento de fibrilação atrial
- Dilatação atrial direita
- Promoção de arritmias ventriculares
- Ativação do sistema nervoso simpático

Estudo DAVID: Morte ou Primeira Hospitalização Para ICC Recente (Nova) ou Agravada



N em risco

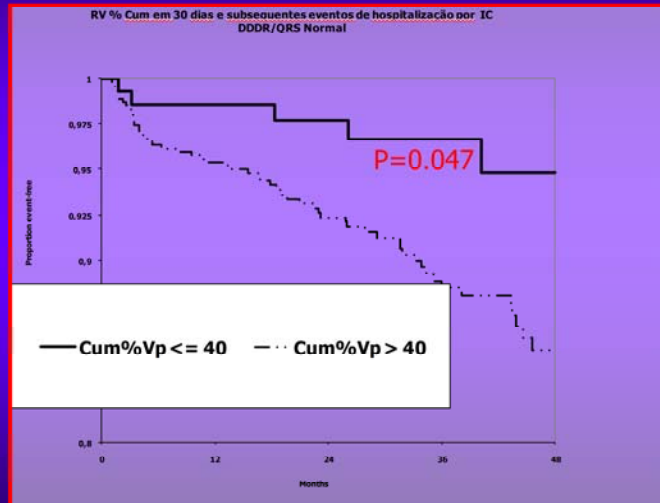
DDDR	250	159	76	21
VVI	256	158	90	25

Wilkoff B, et. al. Cardiac Electrophysiology Review 2003;7:468-472

No estudo DAVID, o modo VVI (modo de estimulação ventricular de backup) produziu menos que 3% de estimulação ventricular e estimulação não-atrial ; enquanto a estimulação BiV produziu aproximadamente 60% dos batimentos atriais e ventriculares estimulados. O valor de p de 0,03 é ajustado para acompanhamento sequencial.

Wilkoff B, et. al. Cardiac Electrophysiology Review 2003;7:468-472

Subestudo MOST: Modo DDDR

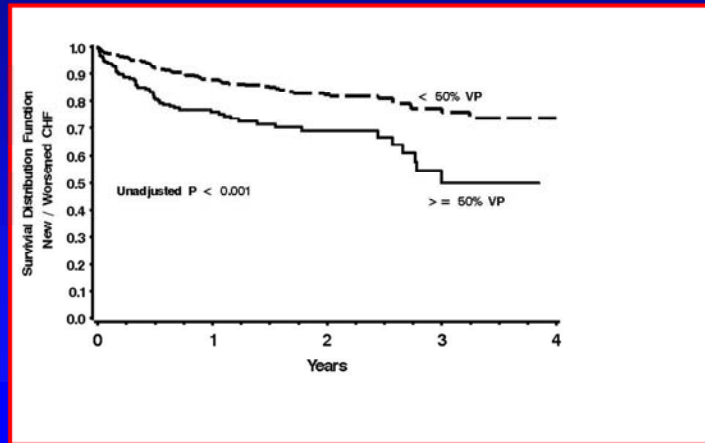


Sweeney et al, Circulation 2003

Esta é uma representação gráfica do efeito do ritmo ventricular em percentual cumulativo no modo DDDR na incidência subsequente de hospitalizações por insuficiência cardíaca. As análises mostraram que o ritmo ventricular em percentual cumulativo em 30 dias correlacionou-se bem com o ritmo ventricular em percentual cumulativo ao longo do estudo. Esta figura mostra o tempo de hospitalização por insuficiência cardíaca após 30 dias, por grupos de ritmo ventricular em percentual cumulativo usando divisão binária aplicada em 30 dias para pacientes com duração normal do QRS.

A figura mostra uma incidência precoce, sustentada e crescente de insuficiência cardíaca entre pacientes DDDR com ritmo ventricular com percentual cumulativo > 40% comparado com < 40%.

Relação da Estimulação Ventricular com Recente (Nova) ou Piora da Insuficiência Cardíaca

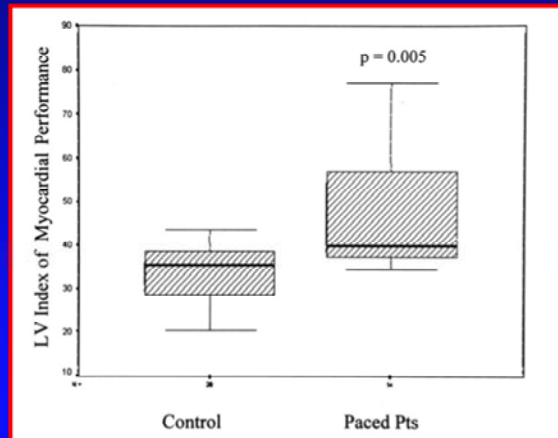


Steinberg et al, JCE 2005

A próxima série de slides será de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier comparando o resultado do quartil superior de pacientes que foram estimulados o tempo todo, demonstrado pela linha pontilhada, com os outros três quartis combinados, demonstrados pela linha preta contínua. Encontramos resultados similares nestes 3 quartis inferiores.

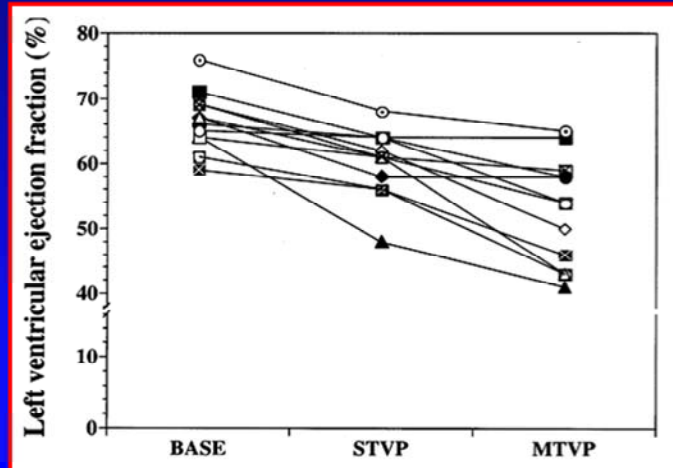
Aqui é apresentado o resultado de insuficiência cardíaca com episódio inicial (recente ou nova) ou piora da mesma; o quarto quartil teve resultado significativamente pior e grande probabilidade de apresentar insuficiência cardíaca durante o seguimento. O valor não ajustado de p foi de 0.031.

Efeitos Deletérios a Longo Prazo na Performance do VE



Tantengco et al, JACC 2001

Declínio da Função Ventricular Normal com Estimulação de VD



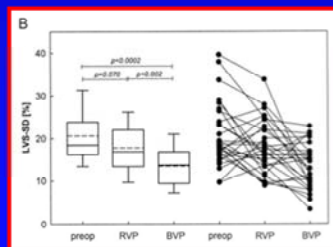
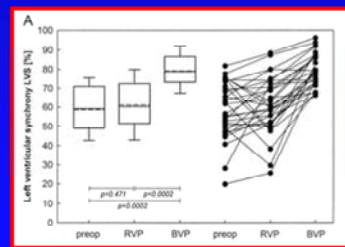
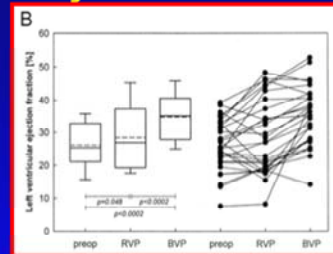
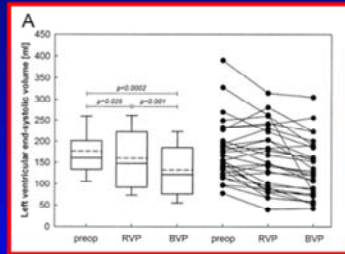
Nahlawi et al, JACC 2004

Estudo OPSITE

- Comparação crossover de estimulação de VD com estimulação bi-ventricular em 41 pacientes com FA após ablação da junção AV
- Sem diferenças entre estimulação de VD e bi-ventricular em
 - Classe NYHA
 - Escore de qualidade de vida
 - Distância no teste de caminhada dos 6 min
 - Fração de ejeção
 - Volume de VE

Brignole et al, Eur Heart J 2005

Estudo HOBIPACE: Comparação de estimulação de VD e Bi-Ventricular em Pacientes com Disfunção de VE



Kindermann et al, JACC 2006

Estudo Clínico Relevante

- BLOCK-HF: TRC (D) vs MP definitivo (CDI); HF composto
 - Bloqueio cardíaco necessitando de MP definitivo
 - FE \leq 50%, NYHA I-III