

Pacientes Super-Respondedores à Terapia de Ressincronização Cardíaca: Qual o Perfil desta População?

Sylton Arruda de Melo¹, Aline Vanessa Oliveira do Nascimento², Joice Raquel Urbano do Nascimento³, Maria Laura Torres e Araújo³

Membro especialista da ABEC/DECA, responsável pelo serviço de marcapasso do Hospital do Coração de Natal, professor de Medicina Integrada da Universidade Potiguar¹.

Acadêmica de Medicina - Universidade Potiguar².

Acadêmica de Medicina - Universidade Potiguar; Membro da Licordis/RN³.

A Insuficiência Cardíaca (IC) representa um grave problema para a saúde pública mundial com alta prevalência e grande impacto na morbi-mortalidade. Constitui uma importante causa de hospitalização nos Estados Unidos e Europa, com o aumento da incidência sendo maior com a progressão da idade da população (1). No Brasil, em 2007 os dados do Ministério da Saúde mostraram que cerca de 40% das internações foram relacionadas à IC descompensada (2).

A IC é uma síndrome clínica caracterizada por sinais e sintomas decorrentes da incapacidade do coração em bombear sangue para suprir adequadamente as demandas metabólicas dos tecidos periféricos ou de fazê-los sob altas pressões de enchimento (3). Apesar dos avanços no tratamento, as terapêuticas farmacológicas disponíveis não atendem completamente às necessidades dos pacientes. Os portadores de IC classe funcional III e IV da New York Heart Association (NYHA) refratária às medidas farmacológicas têm à disposição estratégias intervencionistas adicionais. Dentre estas está a Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) que consiste no implante de um ressincronizador cardíaco (marcapasso multissítio) com o intuito de melhorar a contratilidade miocárdica pela sincronização dos ventrículos.

A TRC promove benefício hemodinâmico e melhora da classe funcional dos pacientes com IC. Esse método está indicado para portadores de IC sintomática, com tratamento medicamentoso otimizado, classe funcional III ou IV, QRS largo (> 120 ms) e disfunção sistólica importante do ventrículo esquerdo (VE) com Fração de Ejeção VE (FEVE) < 35% (4).

Essa terapia é um procedimento consolidado por vários estudos clínicos, com excelentes respostas clínica e hemodinâmica (5-8). Entretanto, há um grupo de pacientes que respondem de forma significativa e com melhora expressiva dos sintomas, da fração de ejeção (FE), com redução dos

diâmetros das cavidades cardíacas, entre outros parâmetros, sendo considerados como “super respondedores” (SRR).

No contexto das discussões científicas, ainda surgem alguns questionamentos relacionados ao tema SRR à TRC. Por este motivo, os parâmetros de melhora e características epidemiológicas desses pacientes têm sido tema de diversos artigos e estudos de grande impacto, uma vez que os preditores dessa excelente resposta, assim como os benefícios de sobrevivência associados a ela, ainda não estão bem definidos.

Alguns autores classificam como SRR, aqueles que apresentam uma melhora significativa da FEVE, com valor medido de 50% ou mais (9). Outros definem os pacientes desta categoria, quando têm uma redução de 30% ou mais no volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE) (10), ambos os parâmetros registrados 06 meses após o implante do dispositivo. Essa melhora nos índices ecocardiográficos, foi acompanhada de redução da mortalidade cardíaca por todas as causas, internações hospitalares (11), melhora na regurgitação mitral (12), redução de terapias pelo Cardiodesfibrilador (CDI) (13).

Neste artigo de revisão discutiremos, baseados nas atuais evidências científicas, qual o perfil epidemiológico basal desses pacientes super respondedores e quais são os benefícios da super resposta nos parâmetros clínicos e ecocardiográficos.

Vários autores descrevem o perfil dos SRR como sendo mulheres, maior fração de ejeção (FE) pré-implante, miocardiopatia dilatada de etiologia não isquêmica (11, 13, 15). Ghani et al (11) avaliou 347 pacientes com indicação de cardiodesfibrilador e ressincronizador cardíaco (CRT-D) para profilaxia primária de morte súbita e acompanhou por uma média de 5,3 anos. O parâmetro de super resposta foi definido por FEVE > 50%. Os resultados do estudo mostraram que cinquenta e seis pacientes (16%) foram SRR e identificou as seguintes características deste grupo: gênero feminino, miocardiopatia dilatada não isquêmica, maior FEVE antes do procedimento (27%) e maior duração do complexo QRS (165ms). Com relação aos desfechos, observou-se um

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Terapia de Ressincronização Cardíaca; Pacientes super respondedores.

excelente prognóstico a longo prazo. Não houve morte cardíaca ou terapia apropriada pelo CDI e foi registrada uma diminuição das mortes combinadas por todas as causas e/ou hospitalizações.

Esse é um estudo com uma das maiores médias de acompanhamento (5,3 anos), enquanto outros estudos acompanharam por 6 a 12 meses (12,13,16). Foi um registro prospectivo, com análise retrospectiva. Como não houve terapia apropriada pelo CDI, os autores levantam a possibilidade de, no momento da troca do dispositivo, efetuar a mudança para um ressincronizador puro (CRT-P), pois é sabido que, com a melhora da função ventricular, o risco de ocorrência de arritmias ventriculares graves reduz bastante (16,17). Esta estratégia causaria uma redução de custos nos procedimentos e também levaria à uma redução no número de terapias inapropriadas, que neste caso não foi diferente entre os grupos de respondedores e não-respondedores, porém essa mudança de dispositivo só poderia ser utilizada, caso houvessem ensaios clínicos randomizados mostrando que realmente é efetiva (11).

Rohit et al (12) publicaram um estudo retrospectivo em pacientes que implantaram CRT-P e CRT-D com indicação clássica para o procedimento e realização de estudo ecocardiográfico com tempo médio de 01 ano pós-implante. No estudo, 27% foram classificados com SRR (redução no VSFVE >30%), com medida realizada preferencialmente pelo método de Simpson (padrão ouro para cálculos dos volumes do VE). O método de Teichholz foi utilizado em casos de dificuldade técnica para emprego do método de Simpson. Os pacientes foram predominantemente mulheres, portadores de miocardiopatia dilatada não isquêmica e miocardiopatia induzida por estimulação ventricular apical direita por marca-passo implantado previamente. Havia 05 pacientes que tinham marca-passo implantado anteriormente e destes, 04 foram classificados como pacientes com super resposta à TRC.

Nessa perspectiva, os autores demonstraram uma melhora de, pelo menos, uma classe funcional pelos critérios da NYHA, refletindo em uma boa evolução clínica e melhor qualidade de vida dos pacientes. Ademais, também foi observado aumento da FEVE e diminuição do número de hospitalizações. Por fim, foi observado um resultado benéfico com a melhora significativa da Insuficiência Mitral, no qual 85,6% tiveram redução de, no mínimo, um grau na regurgitação mitral.

Killu et al (13), em um estudo retrospectivo de dois centros (Estados Unidos e Israel) em que foram analisados 629 pacientes por uma média de 6,2 anos, objetivou determinar a frequência de terapias do CDI após a TRC e se a melhora

na função ventricular esquerda (VE) após o procedimento estava associada a uma redução de estimulação antitaquicardia (ATP) e choques do CDI em pacientes SRR. O grupo foi classificado de acordo com a FE em não super respondedores (NSRR) e SRR, conforme o valor pós TRC < 50% e > 50%, respectivamente.

Foi realizado ecocardiograma com 02 e 24 meses pós-implante e 5,9% foram classificados como SRR, que neste caso foram mulheres, com FE basal mais alta (27,7 x 23,5%), diâmetros do VE menores, menor disfunção do ventrículo direito e pressão sistólica da artéria pulmonar mais baixa (39,5 x 47,5 mmHg), melhor classe funcional e menor VSFVE. Quanto às mudanças estruturais após o implante do CRT-D, ambos os grupos apresentaram melhora na FE, diâmetros sistólico e diastólico final do ventrículo esquerdo e função do VD. Foi observado também, que os SRR quando comparados aos NSRR tiveram melhora significativamente maior na classe NYHA, FE, diâmetros sistólico e diastólico final do VE, além do que a TRC mostrou uma melhora na morbimortalidade dos pacientes com IC. Tais fatos entram em consonância com os estudos citados acima.

Quanto às terapias para taquiarritmias ventriculares, houve uma menor taxa de terapias de ATP e choques nos pacientes SRR que nos NSRR (2,7 x 22,1%) (2,7 x 14,3%), respectivamente, em 05 anos de seguimento. Além disso, os SRR tiveram uma taxa menor de choque pelo CDI apropriado em relação aos NSRR, colocando os super respondedores como fator protetor quanto aos choques por CDI. Não houve diferença na taxa de terapias inapropriadas. Em um subestudo do estudo MADIT-CRT, o grupo dos SRR, em acompanhamento de 2,2 anos, não teve choque por terapia apropriada (18). Este benefício na redução de arritmias ventriculares é provavelmente multifatorial e associado às alterações estruturais como redução do tamanho das cavidades cardíacas e alteração na ativação neuro-hormonal (19,20).

Rocha EA et al (15) em uma amostra com 146 pacientes conseguiu um resultado de 16,4% de SRR e identificou os seguintes critérios para a super-resposta: gênero feminino, maior índice de massa corporal, maior FE basal (31 x 26,9%) e menores diâmetros diastólicos do VE (65,9 x 72,6mm). Um estudo recente de Sá Jr. et al (21) com 20 pacientes conseguiu uma taxa de super-resposta de 60% e credita este resultado à uma melhor seleção do grupo, onde incluiu candidatos à terapia com BRE e QRS > 150ms e 90% com os critérios de Strauss, baixa taxa de fibrose em parede póstero-lateral (média de 1,96%) medida pela ressonância magnética e estimulação biventricular média de 98,5%.

Artigo de Revisão

Em relação aos benefícios da TRC nos pacientes SRR, é congruente nos estudos analisados, a melhora considerável do prognóstico a longo prazo dos pacientes submetidos a este procedimento, a começar pela redução das hospitalizações e mortes de origem cardiovascular. No que se refere à classe funcional, inferiu-se uma melhora pela classificação da NYHA, com melhora da qualidade de vida desses pacientes.

No tocante aos parâmetros anatômicos houve uma melhora significativa nos pacientes SRR, com redução dos diâmetros sistólico e diastólico final do VE e melhora da função do VD. Houve ainda diminuição da regurgitação mitral. Outro ponto de benefício deste grupo de pacientes está relacionado à queda da incidência de taquiarritmias ventriculares e necessidade de terapias apropriadas pelo CDI.

De um modo geral, a melhora clínica e estrutural, diminuição de hospitalizações e mortes, e a melhora do prognóstico nos estudos analisados explicitam a necessidade

de procurarmos reconhecer e definir qual o grupo de pacientes SRR à TRC afim de otimizar a prática clínica dos pacientes com IC, tendo em vista sua prevalência e relevância na morbimortalidade da população.

De acordo com os estudos abordados, a TRC é uma terapia consagrada na prática clínica da IC. Dessa forma, torna-se órfico a necessidade de traçar o perfil epidemiológico dos pacientes SRR e reconhecer os benefícios registrados pela comunidade científica a respeito desse grupo de pacientes. Observa-se uma concordância: gênero feminino, portadores de miocardiopatia dilatada não isquêmica, FEVE maior antes do procedimento (27%), maior duração do complexo QRS e baixa taxa de fibrose em parede póstero-lateral do VE. Mais estudos nesta área são importantes para podermos, cada vez mais, selecionar melhor os nossos pacientes que serão submetidos à esta terapia.

Referências

1. Rathi S, Deedwania PC. The epidemiology and pathophysiology of heart failure. *Med Clin N Am*. 2012; 96:881-90.
2. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (3 supl. 3): 1-65.
3. Braunwald E, Mock MB, Walson J (eds): *Congestive Heart Failure: Current Research and Clinical Applications*. New York, Grune & Stratton, 1982.
4. Ellenbogen KA, Huizar JF. Foreseeing super-response to cardiac resynchronization therapy: A perspective for clinicians. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2012;59(25):2374-7.
5. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
6. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
7. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
8. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
9. Castellant P, Fatemi M, Orhan E, Etienne Y, Blanc JJ. Patients with nonischaemic dilated cardiomyopathy and hyper-responders to cardiac resynchronization therapy: characteristics and long-term evolution. *Europace*. 2009;11(3):350-5.
10. Ypenburg C, van Bommel AJ, Borleffs CJW, Bleeker GB, Boersma E, Schalit MJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Cardiol* 2009; 53: 483-90.
11. Ghani A, Delnoy PPHM, Adiyaman A, Ottervanger JP, Ramdat Misier AR, Smit JJJ, et al. Predictors and long-term outcome of super-responders to cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol*. 2017;40(5):292-9.
12. Rohit MK, Krishnappa D. Incidence and predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Indian Heart J [Internet]*. 2019;71(4):334-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.09.007>.
13. Killu AM, Mazo A, Grupper A, Madhavan M, Webster T, Brooke KL, et al. Super-response to cardiac resynchronization therapy reduces appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy. *Europace*. 2018;20(8):1303-11.
14. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, et al; MADIT-CRT Executive Committee. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial: Cardiac Resynchronization Therapy) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:2366-2373.

Artigo de Revisão

15. Rocha EA, Pereira FTM, Abreu JS, Lima LWO, Sobrinho CRMR, Scanavacca MI. Quem são os super-respondedores à Terapia de Ressincronização Cardíaca? / Who are the Super-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy? *Int J Cardiovasc. sci (Impr.)*: 30(1): f:61-169, jan-fev. 2017.
16. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2416–23.
17. Gold MR, Linde C, Abraham WT, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in mild heart failure. *Heart Rhythm*. 2011;8:679–684.
18. Ruwald MH, Solomon SD, Foster E, Kutiyifa V, Ruwald AC, Sherazi S et al. Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) Trial. *Circulation* 2014;130:2278–86.
19. Zecchin M, Proclemer A, Magnani S, Vitali-Serdoz L, Facchin D, Muser D et al. Long-term outcome of “super-responder” patients to cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2014;16:363–71.
20. Chatterjee NA, Roka A, Lubitz SA, Gold MR, Daubert C, Linde C et al. Reduced appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy after cardiac resynchronization therapy-induced left ventricular function recovery: a meta-analysis and systematic review. *Eur Heart J* 2015;36:2780–9.
21. Sá Jr IM, Mateos JCP, Mateos JCP, Vargas NA. Evaluation of super-responders to cardiac resynchronization therapy in the presence of left bundle branch block and absence of scar in the posterolateral wall of the left ventricle. *Am J Cardiovasc Dis*. 2020; 15, 10(1):17-27, eCollection.