

Pacemaker Therapy in Patients with Neurally Mediated Syncope and Documented Asystole Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): A Randomized Trial¹

Brignole M. et al. *Circulation*. 2012;125:2566-2571. *Clinical Trial Registration—NCT00359203*.

Carlos Eduardo Batista de Lima

Hospital Universitário - Unidade Cardiovascular - Departamento de Medicina da Universidade Federal do Piauí, Piauí - Brasil

De acordo com a última diretriz da sociedade americana de arritmias cardíacas (HRS) para terapias com dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis em anormalidades do ritmo cardíaco publicada em janeiro de 2013 no periódico JACC, a indicação do marca-passo de dupla-câmara (MPD) para síncope neurocardiogênica recorrente com significativa bradicardia ou assistolia permanece controversa, com recomendação classe IIb e nível de evidência B. O documento desta diretriz foi aprovado em maio de 2012 e não foi contemplado o resultado do estudo ISSUE-3, sendo publicado no periódico *Circulation* na mesma época no dia 07 de maio de 2012².

O Estudo Internacional da Síncope de Etiologia Incerta (ISSUE-3) foi multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo cego que avaliou a efetividade da terapia com MPD na prevenção de síncope recorrente em pacientes com documentada síncope neuromediada (SNM) desencadeada por assistolia espontânea.

Os pacientes incluídos neste estudo tinham 40 anos ou mais e nos últimos 2 anos haviam apresentado 3 ou mais episódios de SNM. Os 511 indivíduos que preencheram os critérios de inclusão foram submetidos ao implante de *looper* subcutâneo e seguidos na fase pré-estudo por 12 ± 10 meses.

Foram excluídos os pacientes com hipersensibilidade do seio carotídeo, hipotensão ortostática ou outras causas não sincopais de perda de consciência (ataque isquêmico transitório, epilepsia, etc.) e aqueles com possível síncope de origem cardíaca (insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, cardiomiopatia dilatada, disfunção sinusal, bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo do feixe de His, síndrome de Brugada, displasia arritmogênica do ventrículo direito e síndrome do QT longo).

Os pacientes elegíveis para o estudo com implante do MPD foram aqueles que apresentaram síncope recorrente na fase pré-estudo com assistolia documentada ≥ 3 segundos de duração (pausa sinusal ou bloqueio atrioventricular) no momento da síncope e aqueles com episódios assintomáticos

ou com pré-síncope documentando pausa ≥ 6 segundos. Foi observado síncope recorrente em 185 (36%) pacientes e houve documentação pelo *looper* em 141 (28%) pacientes. Assistolia ≥ 3 segundos foi observada em 72 pacientes com síncope recorrente e assistolia ≥ 6 segundos em 17 pacientes com episódios pré-sincopais ou assintomáticos.

Dentre estes 89 pacientes elegíveis, que apresentaram assistolia ao *looper*, houve recusa de 12 pacientes e 77 pacientes foram randomizados 1:1, no período entre abril de 2007 e abril de 2011 em 29 hospitais na Europa, sendo alocados 38 pacientes no grupo com MPD ativo e 39 no grupo com MPD desligado.

O estudo foi desenhado com poder estatístico de 80% para detectar redução absoluta de 25% no risco de recorrência do episódio sincopal no braço de tratamento com MPD ativo aplicando o teste *log-rank* com nível de significância de 0,05 bicaudal, por decisão do comitê científico para aumentar o rigor do desenho do estudo.

O principal achado deste estudo foi o de demonstrar que o MPD dupla-câmara é efetivo na redução de síncope recorrente em pacientes ≥ 40 anos de idade com SNM grave que apresentaram assistolia significativa (média de 11 segundos) documentado em *looper* implantável.

No estudo ISSUE-3, síncope recorrente foi observada em 8 dos 38 pacientes no grupo do MPD ativo e em 19 dos 39 com MPD desligado. Houve redução absoluta de 32% e relativa de 57% na síncope recorrente em 2 anos (log rank; $p=0,039$ com limite de significância estatística de 0,04). Com isso, os autores consideram que esses achados suportam o uso desta terapia invasiva para a SNM nestas circunstâncias, que correspondem a aproximadamente 9% de todos os pacientes referidos para avaliação de SNM³.

Comentários

As diversas formas clínicas de apresentação das SNM dificultam a execução dos estudos clínicos devido diferenças

no perfil clínico dos pacientes incluídos nos diversos estudos sobre o tema. Isso não é diferente em relação às outras terapias, além do MPD. Considerando as terapias farmacológicas disponíveis para o tratamento da síncope vasovagal, de acordo com uma revisão sistemática utilizando a base de dados Cochrane, não existe evidência suficiente que comprove a efetividade destas terapias na prevenção da SNM, havendo modesta evidência comprovando benefício das manobras de contração isométrica como cruzamento de pernas, dentre outras^{4,5}.

Estudos previamente publicados entre 1980 e 1994 sugeriram que o MPD seria útil em pacientes com síncope recorrente e resposta vasovagal predominantemente cardioinibitória ao teste de inclinação eliminando sintomas em 25% destes pacientes, incluindo prevenção dos episódios sincopais. Entretanto, estudos randomizados não tinham comprovado este benefício⁶.

Anteriormente a este artigo que estamos abordando havia sido publicado o estudo VPS II evidenciando uma tendência na direção do benefício ao uso do MPD com esta finalidade, porém foi considerado sem poder suficiente para o resultado encontrado por não considerar o efeito placebo no braço do estudo que recebeu o implante de MPD^{7,8,9}.

O estudo ISSUE-3 apesar de incluir número pequeno de indivíduos e apresentar valor de p marginal, mas estatisticamente significativa com relação ao desfecho de prevenção da síncope recorrente, considero que temos informações suficientes para concluir que o *looper* implantável pode ser utilizado para identificar pacientes com potencial benefício na utilização do MPD e que isso reduzirá sintomas em pacientes cuidadosamente selecionados.

A utilização de *looper* implantável para investigação destes pacientes, apesar de ser um procedimento relativamente invasivo, apresenta baixa taxa de complicações. Já existe comprovação de que na investigação de pacientes com síncope, o uso do *looper* implantável aumenta o poder de diagnóstico de assistolia para 40% quando o período de observação é prolongado para até 4 anos¹⁰.

O primeiro problema em potencial desta conduta seria a necessidade de se implantar o *looper* em grande quantidade

de pacientes para selecionar um pequeno grupo de candidatos com potenciais benefícios à terapia com MPD. Pelos dados do ISSUE-3, aproximadamente 10% dos pacientes que receberam o *looper* implantável se beneficiariam com o uso do MPD para esta finalidade.

Adicionalmente a isto, devemos considerar o potencial de complicações relacionadas ao implante de MPD. Neste estudo, 5 pacientes apresentaram complicações como desposicionamento do cabo-eletrodo atrial ou de ventrículo direito e um paciente apresentou trombose de veia subclávia. Apesar de não ter ocorrido nenhuma complicação grave neste estudo, devemos pensar que outras complicações inerentes ao procedimento poderiam ocorrer como infecção na loja, perfuração miocárdica, trombose venosa com maior repercussão, etc.

Outro detalhe com a utilização do *looper* é o fato de ser método de documentação eletrocardiográfica falhando em detectar aqueles pacientes com síncope por resposta neuromediada mista em que o componente vasodepressor não pode ser mensurado. Em casos assim, mesmo com a detecção de assistolia prolongada, se o componente vasodepressor for mais intenso e até mesmo se antecipa à bradicardia, o paciente pode apresentar recorrência da síncope ao despeito de ter um MPD implantado.

Os achados do estudo ISSUE-3 são favoráveis ao uso do MPD no tratamento de pacientes selecionados com SNM grave, mas não devem ser extrapolados para pacientes com SNM sem documentação de assistolia espontânea ao *looper* implantável, como aqueles que apresentem resposta cardioinibitória ao teste de inclinação ou outros métodos provocativos.

Diante disso, os resultados do ISSUE-3 devem ser considerados como opção para um seleto grupo de pacientes com SNM grave, recorrente, muito sintomática, com documentação espontânea de assistolia. Acredito que as informações deste estudo deverão ser contempladas nas próximas diretrizes que virão.

Deixo a mensagem de que os cardiologistas devem ter muita cautela ao utilizar os achados deste estudo na sua prática clínica devido a algumas limitações que foram comentadas.

Artigo Comentado

Referências

1. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125:2566–2571.
2. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM III, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e6–75.
3. The Steering Committee of the ISSUE 3 Study. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE 3): pacemaker therapy for patients with asystolic neurally-mediated syncope: rationale and study design. *Europace*. 2007;9:25–30.
4. Romme JJ, Reitsma JB, Black CN, Colman N, Scholten RJ, Wieling W, Van Dijk N. Drugs and pacemakers for vasovagal, carotid sinus and situational syncope. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD004194.
5. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, Wieling W; PC-Trial investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48: 1652–1657.
6. Benditt DG, et al. Cardiac pacing for prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann Intern Med* 1995;122:204–209.
7. Sheldon R, Connolly S. Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): rationale, design, results, and implications for practice and future clinical trials. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:411–415.
8. Connolly SJ, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224–2229.
9. Raviele A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741–1748.
10. Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, Fontana D, Brignole M. Additional diagnostic value of very prolonged observation by implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23: 67–71