

Insuficiência Cardíaca: Papel da Terapia de Ressincronização Cardíaca em Classe Funcional I e II (NYHA)

Gustavo Gomes Torres

Membro Habilitado em Estimulação Cardíaca Artificial pela SBCCV; Serviço de Arritmias e Marca-passo do HUOL/UFRN, Natal, RN

A insuficiência cardíaca (IC) se constitui na via final comum das enfermidades cardiovasculares não tratadas. Com o envelhecimento populacional e a maior taxa de sucessos em tratamentos clínicos e intervenções nas doenças cardiovasculares, a prevalência da IC na população geral aumentou e esta tendência se projeta para os próximos anos.

O risco em determinados grupos populacionais do desenvolvimento de IC pode ser elevado, chegando a 20% em pessoas acima dos 40 anos de idade. São centenas de milhares de novos casos por ano com uma taxa não desprezível de admissões hospitalares, que podem atingir até 25% de reinternações em um ano⁽¹⁻²⁾.

Os custos relacionados à IC, de bilhões de reais por ano, se devem em grande parte às despesas hospitalares⁽³⁾. A internação hospitalar representa uma grande fatia no custo global da IC. Grande percentual dos leitos cardiovasculares do SUS com ocupados por pacientes descompensados.

Neste cenário, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) surge como um importante adjuvante no tratamento destes pacientes. Classicamente indicada para pacientes com importante disfunção de ventrículo esquerdo (VE), complexos QRS alargados no eletrocardiograma (ECG) de base e sintomáticos a despeito de terapia clínica otimizada, com pelo menos 3 meses de tratamento medicamentoso.

Esta indicação clássica abrange pacientes em Classe Funcional (CF) III e IV de IC nos critérios da *New York Heart Association* (NYHA), ou seja, nos cenários de acentuada limitação ou incapacidade para a realização de atividades físicas.

Hoje a TRC é um método consolidado no arsenal terapêutico da IC, com benefícios do ponto de vista clínico e melhora de sobrevida destes pacientes. A consolidação do procedimento no arsenal terapêutico da IC se deveu a realização de grandes estudos clínicos⁽⁴⁻¹⁴⁾.

Na prática clínica surge, do ponto de vista prático, o questionamento se não estamos restringindo os benefícios da ressincronização cardíaca a pacientes em estágio avançado, deixando de atuar em estágios mais precoces.

Podemos ampliar os benefícios da ressincronização a pacientes em classe funcional menos avançada? Temos dados consistentes que analisem esta população

em CF I e II? O acréscimo da TRC neste grupo é procedimento custo efetivo?

Vários artigos e estudos de grande impacto tiveram por objetivo avaliar a ressincronização em pacientes em CF I e II de IC. Dos clássicos estudos que sedimentaram a aplicação da TRC na IC, alguns destes englobam pacientes das classes funcionais I e II de IC^(6,9,10,11,12).

Neste artigo de revisão discutiremos alguns destes, esperando fornecer subsídios para a resposta aos questionamentos acima citados.

O MADIT-CRT trial⁽¹¹⁾ avaliou quase 2 mil pacientes com cardiopatia isquêmica e não isquêmica, em CF I e II, para comparação entre Cardiodesfibrilador (CDI) e CDI associado a TRC. Os pacientes tinham indicação clássica para TRC em seguimento de 2,4 anos com um *endpoint* primário de mortalidade por qualquer causa ou evento de IC não fatal.

Os pacientes em CF I foram apenas pacientes isquêmicos, representando em torno de 15% da amostragem nos dois grupos. Pacientes em CF III e IV foram 10% dos avaliados.

Na análise de subgrupos o benefício da ressincronização cardíaca foi mais evidente nos pacientes acima de 65 anos, na CF II e naqueles com complexos QRS acima de 150 milissegundos (ms). Não houve diferença em relação a etiologia da cardiopatia.

A TRC não agregou benefícios em relação à mortalidade total, com redução de parâmetros volumétricos e melhora de Fração de Ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Como conclusões, os autores afirmam que a TRC combinada com CDI diminui o risco de eventos cardíacos em pacientes relativamente assintomáticos com baixa FEVE e complexos QRS alargados.

O REVERSE trial⁽¹⁰⁾ avaliou 610 pacientes em CF I e II, com complexos QRS maiores que 120 ms e FEVE < 40%. Os mesmos foram randomizados para TRC com ou sem CDI associado. A ressincronização cardíaca foi acionada (Grupo ON, 419 pacientes) ou não (Grupo OFF, 191 pacientes). O Seguimento foi de 12 meses e se avaliou como *endpoint* primário a resposta clínica composta (melhora / não mudou / piora). Em relação à população analisada, houve predominância de pacientes em CF II nos dois grupos

(superior a 80%). Da mesma forma, mais de 80% dos pacientes receberam o CDI nos dois grupos. A proporção de pacientes isquêmicos foi balanceada em relação aos não isquêmicos. Neste estudo, os pacientes que mais se beneficiaram da função TRC ligada foram aqueles em CF II e portadores de cardiopatia não isquêmica, com melhora de volume VE ($p < 0,0001$) e tempo até a primeira hospitalização ($p = 0,03$). Como conclusões, os autores afirmam que a TRC reduz risco de hospitalização por IC e melhora estrutura ventricular e função de VE em pacientes de CF I e II. Pontos a destacar neste estudo são o seguimento relativamente curto e o *endpoint* primário eminentemente clínico. Isto talvez explique a grande quantidade de publicações, com análise de dados do estudo, principalmente em relação a evolução de parâmetros estruturais quando a TRC estava ativada^(15,16).

Vários estudos originados da população global. Todos estes demonstraram importante melhora em parâmetros estruturais. Avaliações a mais longo prazo dos benefícios, com análise em 5 anos de seguimento, também foram publicadas^(17,18) mostrando a manutenção dos benefícios verificados. Análises de custo efetividade⁽¹⁹⁾ mostraram alguns pontos de interesse: a TRC associada ou não ao CDI são opções altamente custo efetivas quando comparadas a CDI e tratamento clínico otimizado; a TRC associada ao CDI é custo efetiva quando comparada a TRC isolada; a estratégia de implante precoce (CF II) tem custos semelhantes ao implante em CF mais avançadas.

Este último ponto merece reflexão no sentido de que o implante mais precoce da TRC ou a sua adição ao CDI em CF II não aumenta os custos do tratamento, muito provavelmente pelos seus impactos de melhora clínica e redução de custos hospitalares.

Dois anos após a publicação dos primeiros dados de REVERSE, foram disponibilizados os resultados do RAFT trial⁽¹²⁾, com maior número de pacientes (1798) e seguimento maior (40 meses). Este estudo não avaliou pacientes em CF I, admitindo aqueles com complexos QRS > 120 ms ou > 200 ms no caso daqueles com ritmo de marca-passo prévio. Foram randomizados para implante de CDI ou CDI associados a TRC. O *endpoint* primário de mortalidade por qualquer causa ou hospitalização por IC. Diferente dois estudos anteriores citados, a proporção de pacientes isquêmicos foi maior nos dois grupos (em torno de 65%). Apesar de não englobar pacientes em CF I e de ter os de CF III, os pacientes em CF II foram a maioria (80%).

Na análise de subgrupos, os maiores benefícios foram verificados nos pacientes em CF II, nos maiores de 65 anos,

nos pacientes isquêmicos e naqueles com QRS próprio maior que 150 ms.

O estudo RAFT nos apresenta alguns dados interessantes. Houve melhora em relação à mortalidade total com a adição da TRC. Ao lado deste dado positivo a favor da TRC, houve aumento no número de eventos adversos relacionados diretamente ao procedimento. O que a princípio não constitui em um impeditivo a TRC, visto a maior complexidade do procedimento, com obviamente maiores possibilidades de complicação. Os autores concluem que em pacientes em CF II e III, a adição da TRC reduz taxas de morte e hospitalização por IC. Porém, esta melhora é acompanhada de mais eventos adversos. Pela grande proporção de pacientes em CF II, consideramos válida a análise deste estudo no tema proposto. Outros estudos merecem menção, como o CONTAK-CD⁽⁴⁾, que também demonstrou benefícios da TRC englobando pacientes em CF II. Na seleção se incluíram também pacientes em CF III e IV.

O estudo MIRACLE ICD⁽⁵⁾ foi mais um com dados positivos a favor da TRC. Este incluiu apenas pacientes em CF II, com um número de pacientes avaliados menor do que os citados anteriormente. Revisões sistemáticas e meta-análises a respeito do tema foram realizadas e publicadas por conceituados grupos em variadas revistas científicas.

Em 2011, duas das mais relevantes revisões foram publicadas no *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*⁽²⁰⁾ e no *Journal of the American College of Cardiology* (JACC)⁽²¹⁾. A primeira conclui que entre pacientes com CF II, a TRC reduz mortalidade e o risco de eventos clínicos de IC. Induz o remodelamento reverso e diminui a progressão dos sintomas de IC. A revisão do JACC nos diz que a TRC reduz mortalidade, hospitalização e melhora FEVE na IC CF I/II. Embora haja redução de hospitalização na CF I, neste subgrupo deve se considerar o risco benefício do procedimento.

Estas revisões se baseiam principalmente nestes estudos discutidos ao longo deste artigo. O ponto interessante nesta última é a ênfase dada a observância do risco benefício da realização do procedimento, em relação a possibilidade de maiores complicações inerentes ao procedimento de cateterização do seio coronário, ou método ouro para o funcionamento da TRC.

A meta-análise mais recente foi publicada em 2017⁽²²⁾, acrescentando alguns artigos mais recentes, porém nenhum novo artigos com o peso e o impacto dos que discutimos nesta publicação. Concluem os autores que a TRC em pacientes com IC CF I e II resultam em melhora da função cardíaca, diminuição da progressão da IC e tendência de redução de mortalidade em seguimento de curto e longo prazo.

Artigo de Revisão

Como uma visão geral sobre o tema, nos parece nítida a diferença de evidências de benefícios da TRC quando tratamos das duas CF em questão.

Os dados existentes nos fazem considerar a TRC como opção válida bem respaldada para os pacientes em CF II. Por outro lado, não temos nenhuma consistência em evidências de indicação rotineira nos pacientes em CF I.

A melhoria dos materiais relacionados a cateterização do seio coronário; a diminuição dos custos relacionados aos materiais envolvidos; a difusão do método com melhores resultados e diminuição de complicações em grupos com bom volume de procedimentos, nos levam a considerar como factível a ampliação dos benefícios da TRC para os pacientes em CF II.

Outro ponto a considerar é a subjetividade envolvida na classificação funcional da NYHA. Se por um lado em um grupo de pacientes nos parece fácil a determinação da classe funcional, a diferença entre classe funcional II e III pode ser difícil em uma parcela dos pacientes.

Neste sentido, seria interessante pensar em uma indicação baseada em estágios de IC, validada pelo *American College of Cardiology* e *American Heart Association*.

A classificação em estágios nos leva a reflexões interessantes. É acrescentado o Estágio A, que são os pacientes com alto risco

do desenvolvimento de cardiopatia, mas ainda sem doença estrutural do coração.

Se nós pensamos em benefícios de elevado impacto na melhoria de sobrevida na população geral, é na verdade neste grupo que devemos atuar, além de melhoria dos hábitos gerais e tratamento clínico efetivo.

O estágio B corresponde a CF I da NYHA. Já o estágio C engloba os pacientes sintomáticos da CF II e III, correspondendo o estágio D a CF IV. Os estágios de IC, além de nos chamarem atenção para o real problema, visto que a IC não é uma doença, e sim a consequência de doenças ou quadros cardiovasculares não adequadamente tratados, também diminui a subjetividade da classificação funcional da NYHA. A Ressincronização cardíaca é uma área relativamente nova na estimulação cardíaca artificial, e como tal, em constante evolução. A nossa visão sobre a TRC mudou nos últimos anos. O método cada vez mais se torna usual em serviços especializados.

A melhora clínica nos respondedores, que são a grande maioria dos pacientes, é rápida, o que gratifica os profissionais envolvidos e nos estimula a cada vez mais definir o grupo ideal de pacientes para a ressincronização. Dito isto, talvez devamos indicar a TRC para pacientes em estágio C e D da IC. Pelos dados expostos, este raciocínio nos parece bem adequado.

Referências

1. Ponikowski, P; Voors, A; Anker, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure* 2016;18: 891-975.
2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on Cardiac Pacing and Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34: 2281-329.
3. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy for arrhythmias and heart failure. Technology appraisal guidance Published: 25 June 2014 nice.org.uk/guidance/ta314.
4. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
5. 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.
6. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454-9.
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. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left

Artigo de Revisão

ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter- defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864–8.

10. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptom- atic heart failure patients and in asymptomatic pa- tients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1834–43.
11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361: 1329–38.
12. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynch- ronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–95.
13. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al, Biventric- ular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585–93.
14. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with a Narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395–405.
15. Gold, M; Daubert, C et al. The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: Results of the REVERSE study. *Heart Rhythm* 2015;12:524–530.
16. Sutton, M; Linde, C; Gold, R et al. Left Ventricular Architecture, Long-Term Reverse Remodeling, and Clinical Outcome in Mild Heart Failure With Cardiac Resynchronization. Results From the REVERSE Trial. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:169–78.
17. Linde, C; Gold, M; Abraham, W et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/eh160.
18. Gold, M; Daubert, C; Abraham, W et al. The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: Results of the REVERSE study. *Heart Rhythm* 2015;12:524–530.
19. Gold, M; Padhiar, A; Mealing, S et al. Economic Value and Cost-Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy Among Patients With Mild Heart Failure. Projections From the REVERSE Long-Term Follow-Up. *JACC: HEART FAILURE* 2017; 5: 204-212.
20. Santangeli P; Di Biase L; Pelargonio G et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis *J Interv Card Electrophysiol* (2011) 32:125-135.
21. Adabag, S; Roukoz, H; Anand, I et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Minimal Heart Failure - A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC* 2011; 58(9): 935-41.
22. Sayegh, A; Mirhosseini, S; Bondarabadi, A et al. Meta-analysis Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure is a reversal therapy. *Indian Heart Journal* 69 (2017) 112–118.