

Estimulação cardíaca multisítio

Ricardo Ribeiro, José Jazbik Sobrinho,
Eduardo Corrêa Barbosa e Sílvia Boghossian
Setor de Arritmias, Eletrofisiologia e Estimulação Cardíaca do Hospital
Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Introdução

O envelhecimento da população mundial tem tornado a insuficiência cardíaca um sério problema de saúde pública, sendo esta uma das principais causas de internação hospitalar e de incapacidade laborativa, com custos cada vez maiores para os sistemas de saúde e previdência públicos e privados.

Em nosso meio, de acordo com dados do DATASUS, existem atualmente dois milhões de pacientes com IC e cerca de 240 mil novos casos surgem anualmente, acarretando em torno de 80 mil internações hospitalares.

A despeito do grande avanço terapêutico surgido nas últimas décadas com o emprego dos inibidores da ECA e da angiotensina II, betabloqueadores e espirolactona, o prognóstico desses pacientes permanece ruim. O benefício obtido com o tratamento medicamentoso apenas retarda a inevitável progressão para um estágio de refratariedade, ao longo do qual a qualidade de vida piora dramaticamente e as taxas de hospitalização aumentam proporcionalmente. As medidas não farmacológicas, como o transplante e o uso de dispositivos de assistência implantáveis, são consideradas somente nos estágios terminais da doença, mas o acesso a essas alternativas é restrito.

Foi contra este cenário de recursos limitados e a necessidade de alternativas mais econômicas e simples que a terapêutica de ressincronização ventricular por meio da estimulação multisítio foi proposta. O fundamento para esta terapêutica é baseado na alta incidência (em torno de 40%) de distúrbios da condução intraventricular nos pacientes com IC.

Histórico

A terapêutica para a insuficiência cardíaca com marcapasso, envolvendo a estimulação de ambos os ventrículos, tem ocupado o foco central dos congressos internacionais de cardiologia nos últimos dois anos. Esta modalidade de tratamento é conhecida como marcapasso biventricular ou terapia de ressincronização. O alto nível de interesse nessa área é compreensível, uma vez que ela proporciona uma alternativa bastante promissora para o tratamento dos pacientes refratários aos diversos regimes terapêuticos farmacológicos.

Nos anos 80, o interesse no emprego dos marcapassos para o tratamento da IC era dirigido ao controle do intervalo AV nos pacientes que recebiam geradores bi-camerais, usando eletrodos atrial e ventricular direitos. O encurtamento do intervalo AV parecia ser benéfico em pacientes com bloqueio átrio-ventricular do 1º grau e naqueles com evidência de refluxo mitral pré-sistólico ao Doppler^{1,2}. Em alguns pacientes era observada melhora clínica importante, mas pouco ou nenhum benefício era confirmado em pacientes nos estágios avançados da IC (classe III e IV NYHA), a longo prazo, avaliados em estudos randomizados controlados^{3,4}.

Os primeiros relatos de estimulação biventricular envolveram a utilização de eletrodos implantados no epicárdio do VE. Em 1994, Cazeau *et al* relataram um caso de IC refratária na qual utilizaram estimulação das quatro câmaras⁵. Em 1995, Foster *et al* utilizaram eletrodos epicárdicos implantados após cirurgia de revascularização do miocárdio, testando diferentes combinações⁶. Esses autores concluíram que o maior benefício hemodinâmico

era obtido quando se combinava a estimulação átrio-biventricular.

Em 1988, Daubert *et al* introduziram a estimulação através do seio coronário, posicionando o eletrodo em uma das veias do epicárdio da parede lateral do ventrículo esquerdo (figura 1). Conseguiram, assim, reduzir a morbidade associada às técnicas cirúrgicas invasivas, sem perda da eficácia da ressincronização.

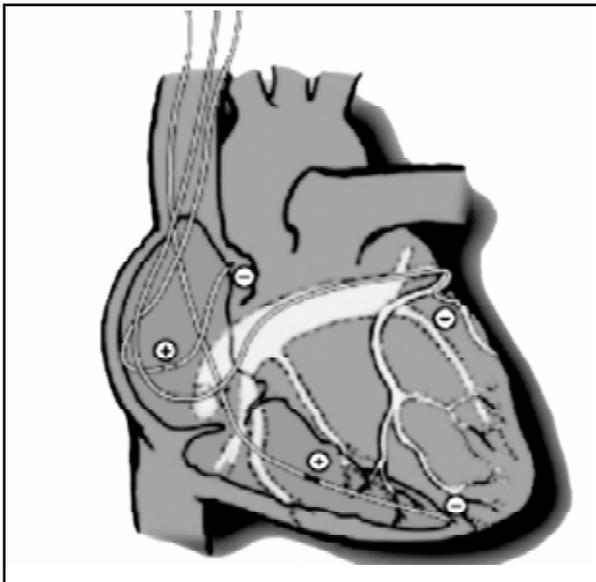


Figura 1:
Posição dos eletrodos na estimulação biventricular.
Os eletrodos endocárdicos são posicionados no átrio e ventrículo direitos, enquanto o ventrículo esquerdo é estimulado através do seio coronário.

A partir dessas publicações, vários *trials* surgiram. Alguns consistiram em séries de estudos observacionais^{12,13}. Outros envolveram randomização, com e sem estimulação, como no MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies)¹⁴ ou duplo-cego, como no MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation)¹⁵.

Teoria da ressincronização:

Otimização do retardo AV:

Os pacientes com IC e intervalos PR prolongados constituem um subgrupo que se beneficia da otimização do intervalo AV, pela diminuição da regurgitação mitral pré-sistólica^{1,2}. Tais pacientes podem obter melhora hemodinâmica pelo ajuste do intervalo AV, como parte do sistema de estimulação biventricular.

Redução do refluxo mitral

Os relatos da redução do refluxo mitral com a estimulação multisítio surgiram logo depois da descrição do primeiro implante transvenoso¹⁶. Este mecanismo foi investigado como parte do estudo MIRACLE, que mostrou redução média de 2,7 cm² na área de jato regurgitante pelo Doppler, em relação a 0,5 cm² no grupo controle ($p < 0,001$).

Uma possível explicação para esse refluxo mitral pode ser a mudança na seqüência de ativação da câmara ventricular esquerda e dos músculos papilares. A contração ocorre normalmente do ápex para a base, mas com a estimulação biventricular esse padrão é invertido e a base contrai antes do miocárdio apical. Essa mudança pode ser consequência do posicionamento do eletrodo na porção basal do ventrículo esquerdo, pela veia pósterolateral do seio coronário, próximo ao anel AV. Estudos de angiocintilografia com radionuclídeos demonstraram que essa alteração no padrão contrátil correlaciona-se com os benefícios da ressincronização a longo prazo¹⁸.

A correção desse problema, resultando na ativação simultânea do septo e da parede livre do VE, promove aumento da pressão de pulso e da dP/dT do VE, com diminuição na extração do oxigênio arteriovenoso. Este é um achado único em pacientes com IC, já que habitualmente todas medidas terapêuticas que resultam em aumento da função sistólica promovem aumento do consumo de oxigênio miocárdico e, a longo prazo, pioram a curva de mortalidade.

Efeitos na diástole ventricular

Na presença de bloqueio do ramo esquerdo, a diástole do VE inicia-se com atraso significativo em relação à do VD. Já que as pressões de enchimento atrial estão aumentadas e o coração dilatado, o pericárdio atinge rapidamente o seu limite de distensibilidade durante o enchimento ventricular. A tendência é o VD encher-se primeiro, expandindo-se dentro do saco pericárdico, limitando o enchimento do VE. A estimulação do ventrículo esquerdo antes do direito reverte esse problema, fazendo com que o VE entre em diástole antes do VD e comece a encher-se quando a pressão pericárdica está no seu valor mais baixo. Este mecanismo é, portanto, um argumento a favor da estimulação ventricular esquerda isolada como responsável única pelos benefícios atribuídos à ressincronização e, por isso, alguns grupos têm testado essa hipótese em estudos controlados^{20,21}.

Efeitos antiarrítmicos

Paralelamente à melhora hemodinâmica, alguns relatos preliminares têm demonstrado diminuição das arritmias ventriculares. O estudo Ventak CHF²², que randomizou 32 pacientes em 3 meses de observação, avaliados em estimulação ativa ou inativa, demonstrou que 34% dos pacientes sem *pacing* experimentaram pelo menos um evento taquiarrítmico, contra 16% no grupo com marcapasso ativo. Walker *et al* estudaram a frequência de ectopias ventriculares nos diferentes modos de estimulação na IC e encontraram resultados semelhantes²³.

Efeitos na mortalidade

Embora os resultados a longo prazo ainda estejam em avaliação nos diversos estudos em andamento, a taxa de mortalidade em trials como o MUSTIC foi menor que a esperada para IC em classe funcional III – IV (7,5% em 7,5 meses, em pacientes com ritmo sinusal).

Seleção dos pacientes

As estimativas do número de candidatos à estimulação multisítio são baseadas na percentagem pacientes com IC que apresentam distúrbios da condução intra-ventricular, constituindo informações meramente especulativas, já que ainda existem poucos dados disponíveis para garantir a identificação acurada daqueles que irão realmente se beneficiar da ressincronização a longo prazo. O grupo de pesquisadores de Bordeaux concluiu que os piores resultados foram encontrados nos pacientes idosos, portadores de miocardiopatia isquêmica e sem evidência de regurgitação mitral¹³. Embora alguns grupos não tenham encontrado correlação entre a melhora clínica e hemodinâmica e o grau de encurtamento do QRS^{13,15}, há inúmeros outros relatos demonstrando o contrário, indicando que o benefício está na razão direta do restabelecimento do sincronismo ventricular²⁷. O grupo de Baltimore apresentou um relato interessante sobre parâmetros preditivos de resposta positiva à estimulação biventricular, em 22 pacientes com miocardiopatia dilatada²⁸, utilizando um micromanômetro no VE para medir a dP/dT max durante ritmo sinusal e estimulação da parede livre do VE. Esse estudo concluiu que um QRS basal > 155 ms em associação com uma dP/dT max < 700 Hg/s indicaria, com estimulação sincronizada, ganho na dP/dT max maior que 25% e uma mudança percentual de 10% na pressão de pulso, sem falsos-positivos.

Uma outra técnica promissora é o Doppler tissular. Como regra geral, os candidatos ideais para a terapêutica de ressincronização ventricular são os pacientes com miocardiopatia dilatada que se encontram em classe III ou IV NYHA, a despeito da terapêutica clínica otimizada, fração de ejeção abaixo de 30%, grave restrição de atividade física e distúrbio da condução intraventricular, caracterizado por bloqueio do ramo esquerdo com duração do QRS acima de 140 mseg.

Limitações da técnica

O aspecto mais frustrante da estimulação biventricular diz respeito à dificuldade de cateterização do seio coronário no implante e o deslocamento posterior. Com o desenvolvimento de catéteres com pontas flexíveis, defletores semelhantes aos dos catéteres de ablação, espirais laterais para fixação, etc., essas dificuldades tendem a diminuir, como ocorreu ao longo da estimulação bicameral clássica. A realização de um venograma do seio venoso coronário é importante para a localização e identificação das veias tributárias.

A estimulação diafragmática também é uma ocorrência comum.

Conclusão

Várias dúvidas têm surgido nos últimos tempos, envolvendo a prática da ressincronização. Será mesmo importante a estimulação biventricular ou a utilização de um único eletrodo ventricular esquerdo poderá garantir efeito semelhante? O marcapasso pode influenciar quatro diferentes parâmetros na ICC, dependendo da localização e do número de eletrodos: controle da frequência e sincronismo átrio-ventricular, inter-ventricular e intra-ventricular. Como exemplo, a estimulação DDD convencional pode ter um efeito global benéfico num determinado paciente, devido ao impacto do sincronismo AV sobre o débito cardíaco ser mais importante do que o efeito deletério da ativação da ponta do VD ou da seqüência de ativação ventricular.

Em outros pacientes, uma situação inversa explica a piora hemodinâmica após estimulação DDD, enquanto o benefício do ressincronismo ventricular fica evidente.

Sob a luz dos conhecimentos atuais, ainda não temos como identificar qual o melhor tipo de estimulação para cada paciente.

Como se trata de uma modalidade terapêutica de aplicação relativamente recente na prática clínica, duas questões básicas emergem: devemos avaliar a eficácia da ressincronização por meio da quantificação da melhora hemodinâmica, após comparar diversos locais de estimulação, ou simplesmente focalizar nossa observação no acompanhamento dos pacientes implantados, avaliando sua evolução clínica e sobrevida, bem como a relação custo-benefício de tais medidas?

Os efeitos na mortalidade global não serão claramente demonstrados até que os resultados nos estudos que focalizam essa questão sejam relatados, nos próximos 3 ou 4 anos.

Referências Bibliográficas

1. Brecker SJD, Ziao HB, Sparrow J, Gibson DG: Effects of dual chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992, 340:1308-1312.
2. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, Tajik AJ: Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25:281-288.
3. Linde C, Gadler F, Edner M, Norlander R, Rosenqvist M, Ryden L: Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995, 75:919-923.
4. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML: Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995, 26:967-973.
5. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J: Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994, 17:1974-1979.
6. Foster AH, Gold MR, McLaughlan JS: Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg* 1995, 59:294-300.
7. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG: Effects of abnormal activation on the time course of left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992, 68:403-407.
8. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, Mugica J: Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996, 19:1748-1757.
9. Blanc JJ, Etienne Y, Gillard M, Mansourati J, Munier S, Bosch J, Benditt DG, Lurie KG: Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. *Circulation* 1997, 96:3273-3277.
10. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, Pavin D, Lazarus A, Daubert JC: Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32:1825-1831.
11. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, Gras D, Leclercq C, Lazarus A, Mugica J, Mabo P, Cazeau S: Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *PACE* 1998, 21:239-245.
12. Gras D, Mabo P, Tang T, Luttikuis O, Chatoor R, Pedersen AK, Tscheliessnigg HH, Deharo JC, Puglisi A, Silvestre J, Kimber S, Ross H, Ravazzi A, Paul V, Skehan D: Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998, 21:2249-2255.
13. Reuter S, Garrigue S, Bordachar P, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J: Intermediate-term results of biventricular pacing in heart failure: correlation between clinical hemodynamic data. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000, 23:1713-1717.
14. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert J-C, for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001, 344:873-880.
15. Abraham W: MIRACLE trial data. *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 24 jun 13, 2002.
16. Alonso C, Ritter P, Le Breton H, Gras D, Leclercq C, Lazarus A, Mugica J, Mabo P, Cazeau S, Daubert JC: Effects of biventricular pacing in drug refractory congestive heart failure [Cardiostim]. *Arch Maladies* 1998, 91[III]:246.
17. Etienne Y, Mansourati J, Touiza A, Gilard M, Bertault-Valls V, Guillo P, Bosch J, Blanc JJ: Evaluation of left ventricular function and mitral regurgitation during left ventricular-based pacing in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001, 3: 441-447.
18. Toussaint JF, Lavergne T, Ollitrait J, Hignette C, Darondel JM, De Dieleueult B, Froissart M, Le Heuzey JY, Guize L, Paillard M: Biventricular pacing in severe heart failure patients reverses electromechanical dyssynchronization from apex to base. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000, 23:1731-1734.
19. Curry CW, Nelson GS, Wyman BT, Declerck J, Talbot M, Berger RD, McVeigh ER, Kass DA. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000, 101:e2.
20. Morris-Thurgood JA, Turner MS, Nightingale AK, Masani N, Mumford C, Frenneaux MP: Pacing in heart failure: improved ventricular interaction in diastole rather than systolic resynchronization. *Europace* 2000, 2:271-275.

21. Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetters B, Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99:1567-1573.
22. Higgins SL, Young P, Scheck D, McDaniel M, Bollinger F, Vadecha M, Desai S, Meyer DB: Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. Ventak CHF Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:824-827.
23. Walker S, Levy TM, Rex S, Brant S, Allen J, Ilsley CJ, Paul VE: Usefulness of suppression of ventricular arrhythmia by biventricular pacing in severe congestive cardiac failure. *Am J Cardiol* 2000, 86:231-233.
24. Saxon LA, Kerwin WF, DeMarco T, Chatterjee K, Bochmer J: The magnitude of sympathoneural activation in advanced heart failure is altered with chronic biventricular pacing [Cardiostim abstract 81-2]. *Arch Maladies Coeur Vaisseaux* 1998, 91:153.
25. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN: How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronisation? *Eur Heart J* 2000, 21:1246-1250.
26. De Sutter J, De Bondt P, Van de Wiele C, Fonteyne W, Dierckx R, Clement D, Tavernier R: Pervallence of potential candidates for biventricular pacing among patients with known coronary disease: a prospective registry from a single center. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000, 23:1718-1721.
27. Alonso C, Leclercq C, Victor F, Mansour H, de Place C, Pavin D, Carre F, Mabo P, Daubert JC: Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999, 84:1417-1421.
28. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, Kramer A, Declerck J, Talbot M, Douglas MR, Berger RD, McVeigh ER, Kass DA: Predictors of systolic augmentation from left ventricular pre-excitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000, 101:2703-2709.
29. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Laurenti A, Fedele F, Santini M: Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J* 2001, 142:881-896.
30. Huth C, Friedl A, Klein H, Auricchio A: Schrittmachertherapie der herzinsuffizienz unter berucksichtigung der ergebnisse der PATH-CHF-studie. *Z Kardiol* 2001, 90 (suppl 1):10-15.