

Artigo de Revisão Bibliográfica Mestrado Integrado em Medicina

TERAPÊUTICA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA: QUAL O MELHOR MÉTODO PARA SELECIONAR OS DOENTES?

Francisco José Gomes da Rocha Valente,
Dr. Hipólito Reis

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca é uma causa frequente de morbidade e mortalidade cardiovascular, com repercussões ao nível da saúde pública, estando-se a tornar, nos países desenvolvidos, numa das patologias com maior impacto económico.

A terapêutica de ressincronização cardíaca é, actualmente, uma medida terapêutica não farmacológica com provas dadas no tratamento da insuficiência cardíaca refractária. Esta técnica permite a estimulação simultânea dos dois ventrículos melhorando a coordenação da contracção. A razão para a aplicação da terapêutica de ressincronização cardíaca reside na observação de que esta pode corrigir a assincronia electro-mecânica que surge, sobretudo, nos doentes com insuficiência cardíaca moderada a grave, associada a perturbações da condução do estímulo eléctrico, em contexto de disfunção ventricular grave.

Os critérios de selecção, actuais, não contemplam parâmetros com uma correlação forte com a dessincronia mecânica, podendo esta ser uma das razões que leva ao insucesso desta terapêutica em até 30% dos pacientes.

Objectivos: O objectivo desta revisão bibliográfica é identificar o melhor método para seleccionar doentes para terapêutica de ressincronização cardíaca, descrevendo os métodos de diagnóstico de dessincronia mecânica, bem como esclarecendo outras razões que explicam uma tão alta taxa de não respondedores.

Desenvolvimento: As análises custo-efectividade revelaram que se trata de uma terapêutica com viabilidade económica, fruto dos ganhos em saúde (menor número de hospitalizações e gastos com medicação) que se fazem sentir ainda no primeiro ano após a implementação da TRC.

O estudo multicêntrico prospectivo, COMPANION, afirmou que nenhum parâmetro ecocardiográfico de dessincronia mecânica era capaz de predizer, por si só, uma resposta à terapêutica de ressincronização cardíaca.

Conclusão: No entanto, actualmente, os avanços na ecocardiografia (avaliação de múltiplas vertentes do movimento a 3 dimensões), na ressonância magnética cardíaca e na medicina nuclear podem oferecer uma abordagem combinada de medidas de dessincronia mecânica capazes de caracterizar mais correctamente os pacientes.

Outros factores devem também ser levados em conta para evitar o insucesso desta modalidade, tais como o local da implantação, extensão de fibrose e optimização dos intervalos de estimulação aurículo-ventricular e interventricular.

PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência Cardíaca; Terapêutica de Ressincronização Cardíaca; Dessincronia Ventricular; Não respondedores; Remodelagem Cardíaca e Remodelagem reversa.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que ocorre em pacientes que, em razão de alguma anomalia herdada ou adquirida na estrutura e/ou função cardíaca, prejudica o funcionamento fisiológico do coração enquanto suporte da circulação, desenvolvendo-se um conjunto de sintomas (dispneia e fadiga) e sinais (edema e crepitações) clínicos que leva a hospitalizações frequentes, deterioração na qualidade de vida e menor esperança de vida.

Nos países industrializados, a doença arterial coronária tornou-se a principal causa de IC, em homens e mulheres, sendo responsável por 60-75% dos casos. Outras causas conhecidas são a hipertensão arterial, as valvulopatias e os distúrbios do ritmo. Em 20 a 30% dos casos de IC com diminuição da fracção de ejeção a etiologia não é conhecida. Esses pacientes são referidos como portadores de cardiomiopatia não-isquémica, dilatada ou idiopática. A infecção viral e a exposição a toxinas (álcool ou quimioterápicos) também podem levar a cardiomiopatia dilatada.

Actualmente, a IC representa um problema grave de saúde pública que afecta globalmente mais de 20 milhões de pessoas. Nos países desenvolvidos a sua prevalência é de 2%, mas estes valores seguem um padrão exponencial, aumentando com a idade, chegando a afectar 6 a 10% dos indivíduos com mais de 65 anos (Mann DL 2008). Em Portugal, estes números fixam-se nos 4,36% equivalendo a mais de 260.000 indivíduos (Ceia F. *et.al.* 2004). Na Europa, a taxa de incidência é de 1/1000 hab.ano (Nilufar F. *et.al.* 2009), constituindo, em Portugal, 10 000 novos casos por ano.

Estima-se que até 2030 a prevalência total da IC irá duplicar, em parte devido ao envelhecimento da população mas, sobretudo, aos novos métodos de diagnóstico e terapêutica que permitiram reduzir a morte associada aos enfartes do miocárdio, arritmias e outras doenças cardíacas, levando a que surjam as condições para o desenvolvimento de IC. Em suma, esta síndrome tornou-se a principal sequela de uma série de condições patológicas que podem condicionar disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo (VE).

Em Portugal, segundo dados do Instituto Nacional de Estatística, em 2008 as taxas de morte relacionadas com as doenças do aparelho circulatório assinalaram um decréscimo, contudo estas continuam a ser a principal causa de morte para ambos os sexos. De salientar, porém, que os enfartes e os acidentes cerebrais vasculares têm vindo a acompanhar esta diminuição, ao contrário da IC que aumentou. Dados publicados em 2009 pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge revelam que a principal causa de internamento hospitalar, entre 2000 e 2004, em Portugal continental, são as doenças do aparelho circulatório (17,4% ♂ e 12,2%). Porém, apenas metade dos casos são devidos a doença isquémica do coração e doença cerebrovascular. Assim, é possível considerar que um número cada vez maior de internamentos ficará a dever-se a descompensações da IC.

Por estas razões, diversos autores consideram a IC a epidemia do séc. XXI, tendo um enorme impacto social e económico com custos estimados em mais de 2% do total do orçamento para a saúde nos países industrializados, sendo que mais de 70% são consumidos em internamentos e reinternamentos (Neubauer S. *et.al.* 2007).

A IC deve ser encarada como um *continuum* formado por quatro estadios interligados. O estágio A inclui doentes com risco elevado de desenvolver IC, mas que não apresentam cardiopatia estrutural nem sintomas da doença. O estágio B inclui os pacientes com cardiopatia estrutural que não apresentam sintomas, enquanto que no estágio C já os revelam. Nesse *continuum*, todos os esforços devem ser envidados para prevenir a ocorrência de IC dando especial ênfase à actividade física, dieta e medidas gerais que visam tratar as comorbilidades (hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, coronariopatia) e erradicar comportamentos de risco (tabagismos e consumo excessivo de álcool). Perante a doença estrutural, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os β -bloqueadores revertem o processo de remodelagem do ventrículo esquerdo, melhoram os sintomas dos pacientes, reduzem as hospitalizações e prolongam a vida. Os diuréticos estão na base do tratamento médico e são os únicos capazes de controlar adequadamente a sobrecarga de líquidos nos casos de IC avançada. Num estágio D os pacientes têm uma IC refractária que exige intervenções especiais para além da terapêutica médica (Mann DL 2008). Actualmente, as hipóteses de tratamento destes pacientes passam pela terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC), também conhecida como pacing bi-ventricular (BiV), ou pelo transplante cardíaco, que confere uma sobrevivência >75% aos 5 anos e >60% aos 10 anos, mas que em Portugal é uma realidade com valores abaixo das necessidades. Em 2005, em Portugal, foram realizados somente 46 transplantes do coração.

A TRC provou melhorar a qualidade de vida dos pacientes com IC, reduzir as hospitalizações e aumentar a sobrevivência em pacientes com classe III-IV da NYHA com evidência electrocardiográfica de dessincronia ventricular (Abraham WT, *et.al.* 2002; Bristow MR, *et.al.* 2003). Está indicada em 10-30% dos casos, após a optimização da terapêutica médica, permitindo reformular a orientação e prognóstico dos doentes.

Apesar das evidências inquestionáveis dos benefícios da TRC, permanece uma questão problemática relativa à ausência de resposta em 20-45% dos pacientes, considerados não respondedores, dependendo dos critérios usados na sua definição (Santos JF, *et.al.* 2006).

Esta é uma técnica que envolve riscos para o paciente e, além do mais, apresenta custos elevados para o Sistema Nacional de Saúde. A optimização da relação custo-efectividade, até pela questão ética que se coloca na alocação de verbas em saúde num quadro de recursos limitados, exige que se encontrem métodos que permitam identificar os indivíduos que podem beneficiar mais com esta terapêutica.

Os métodos existentes serão sensíveis e específicos? As técnicas de imagem poderão ajudar a avaliar o local exacto de implantação para maior optimização desta terapêutica? Poderá a clínica acrescentar algum valor preditivo ao prognóstico? Que outras doenças cardíacas têm repercussões nestes resultados?

O objectivo deste trabalho é elaborar uma revisão bibliográfica sobre os critérios e métodos de identificação de doentes indicados para TRC, com vista à diminuição da taxa de não respondedores e optimização desta técnica.

TERAPÊUTICA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

Contexto Médico e Histórico

De acordo com um estudo inglês de base populacional, as taxas de incidência de IC aumentam regularmente de 0,02/1000 hab.ano entre os 25-35 anos, até 11,6/1000 hab.ano em indivíduos com mais de 85 anos e são superiores entre o sexo masculino (Cowie M, *et.al.* 1999).

A taxa de sobrevivência 1 ano após o diagnóstico ronda os 85%, e aos 5 anos os 50%. Da perspectiva das classes de IC da New York Heart Association (NYHA), a classe III e IV apresentam taxas de sobrevivência ao ano de 80-90% e 50-70% respectivamente (Kalon FL, *et.al.* 1993). As principais causas de morte dentro destas classes são a insuficiência cardíaca congestiva e a morte súbita. Com efeito, a hipertrofia, a dilatação e a disfunção do VE, devido à reserva coronária diminuída, aumentam a susceptibilidade à isquemia, criando um ciclo vicioso que perpetua este processo, piorando a IC e aumentando o risco de morte súbita

A ideia de pacing biventricular, ou TRC como é melhor conhecida, actualmente, surgiu muito provavelmente de uma série de estudos realizados em animais no início da década de 90 e que demonstraram que a pressão ventricular esquerda diminuía linearmente à medida que a duração do QRS aumentava. Posteriormente, constatou-se que pacientes com disfunção sistólica e dilatação do VE, com ou sem sinais ou sintomas de IC, tinham frequentemente atrasos da condução ventricular. Nestes pacientes, isto manifesta-se, habitualmente, como bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE). Esta condição está presente em 30-40% dos pacientes com IC. No início, acreditava-se que isto seria consequência da má função ventricular, no entanto, mais tarde, pensou-se que, em muitos pacientes, estes distúrbios da condução eléctrica eram, na verdade, responsáveis por alterações da função mecânica. Este tipo de anormalidade da condução, que se manifesta por prolongamento do QRS, está geralmente associado a atrasos na despolarização e contração da parede lateral do ventrículo, enquanto que o septo interventricular exhibe uma contração normal (precoce), resultando num movimento paradoxal do septo. Os segmentos atrasados absorvem força contráctil e volume, reduzindo a função sistólica. (Lopez JA, MD 2005) Apareceu, assim, o termo “dessincronia mecânica” (DM) que pode ser classificada do seguinte modo:

- dessincronia aurículo-ventricular: é devido ao atraso prolongado da condução eléctrica entre as aurículas e os ventrículos. Um atraso na sístole ventricular em relação à sístole auricular pode levar a regurgitação mitral diastólica devido a alterações do gradiente de pressão aurículo-ventricular (AV) e fecho incompleto da válvula;

- dessincronia interventricular: resulta da ausência da activação simultânea dos ventrículos esquerdo e direito. A duração da diástole do VE é diminuída, o que acarreta um curto período de enchimento ventricular, comprometendo a performance sistólica do ventrículo;

- dessincronia intraventricular: causada pelo atraso na activação das paredes opostas do mesmo ventrículo. Cria-se um desarranjo mecânico com a activação sistólica do VE, levando à contracção precoce do septo interventricular em relação à parede anterior, diminuindo a performance sistólica (Nathaniel M, *et.al.* 2006).

A sequência anormal de activação induzida pelo BCRE gera alterações nas condições de enchimento ventricular, possivelmente redistribui o fluxo sanguíneo miocárdico (Prinzen FW, *et.al.* 1999), e cria disparidades regionais no metabolismo do miocárdio (Ukkonen H, *et.al.* 2003). Os mecanismos subjacentes a cada uma destas interações complexas, que vão desde as alterações nas condições regionais de enchimento, à distribuição do fluxo sanguíneo, ao metabolismo regional do miocárdio e à expressão de genes e proteínas induzidas por uma sequência anormal da activação, não estão ainda bem clarificados. Contudo, é possível que estas consequências da dessincronia ventricular conduzam ao rearranjo dos elementos celulares contrácteis e não contrácteis, e talvez da própria matriz extracelular do coração, estimulando desse modo o processo de remodelagem cardíaca. Por outras palavras, é concebível dizer que a dessincronia representa o processo fisiopatológico que directamente deprime a função ventricular e derradeiramente conduz à dilatação ventricular e IC.

O efeito hemodinâmico global do BCRE (traduzido pelo atraso da despolarização dentro do sistema de condução do VE e que leva à dessincronia ventricular) na IC reflecte-se na redução da fracção de ejeção, do débito cardíaco e da pressão arterial.

Com base nestas premissas, surgiu a ideia de que, contornando a disfunção da condução subjacente (através da estimulação simultânea de ambos os ventrículos), poder-se-ia na realidade melhorar a função ventricular, traduzida numa melhoria do padrão de contracção (redução do QRS) e da dessincronia intraventricular, com aumento do débito cardíaco e, consequentemente, uma melhoria geral dos sintomas de IC (Lopez JA, MD 2005).

Mecanismo de Acção – Remodelagem Ventricular Reversa

A pré-excitação da parede lateral do VE com pacing Biv na IC, associada a atraso da condução ventricular, pode ressincronizar o padrão da activação ventricular, ao actuar como um *bypass* eléctrico, restaurando desse modo uma contracção ventricular coordenada. Esta abordagem é denominada TRC.

Os aparelhos de TRC são constituídos pelo menos por 2 eléctrodos, um no VD colocado no ápex ou em septo médio e outro posicionado, habitualmente, através do seio coronário numa veia posterior ou lateral, com o objectivo de estimular a parede postero-lateral do VE. Em pacientes com ritmo sinusal, implanta-se, também, um eléctrodo na aurícula direita para permitir a sincronia aurículo-ventricular, bem como assegurar a estimulação por pacing das cavidades ventriculares. Assim, o encurtamento e a optimização do intervalo AV, também necessário para ressincronizar a contracção septal-lateral, melhoram a sincronia mecânica AV ao abolir o gradiente diastólico tardio ventrículo-auricular, também denominado, regurgitação mitral pré-sistólica, bem como prolongam o tempo de enchimento ventricular (Shaw SM, *et.al.* 2007).

Tal como os benefícios comprovados dos β -bloqueadores e IECA's, que melhoram a função e geometria ventricular e ainda reduzem a morbidade e mortalidade em pacientes com IC, a TRC, actuando através de vários mecanismos, incluindo a redistribuição regional do enchimento ventricular, redução ou abolição da regurgitação mitral, redução da actividade simpática e aumento da actividade parassimpática, também induz remodelagem reversa do ventrículo com disfunção (Aurichio A, *et.al.* 2002).

A optimização das condições de enchimento ventricular fornecida pela TRC melhora a eficiência miocárdica, traduzindo-se numa melhoria clínica do doente (inquéritos da qualidade de vida, aumento da distância percorrida na prova de esforço de 6 minutos, com diminuição consumo de oxigénio [VO_2]), mas também a nível estrutural, conforme pode ser documentada pela ecocardiografia (diminuição do movimento paradoxal do septo, melhoria da motilidade segmentar regional, diminuição dos volumes telessistólicos [VTSVE], diminuição do diâmetro e volume telediastólico do VE [VTDVE], aumento do dP/dt e da fracção de ejeção do VE [FEVE]) (António N, *et.al.* 2009).

Indicações e Contra-indicações

As directivas mais recentes da Sociedade Europeia de Cardiologia estipulam que a TRC está indicada para pacientes com IC em Classe III-IV da NYHA, refractária à terapêutica médica otimizada. Pacientes que não toleram β -bloqueadores (bradicardia, hipotensão), ou naqueles cuja dosagem óptima destes agentes ou IECA's não é tolerada (St. John Sutton MG, *et.al.* 2003), também podem beneficiar desta terapêutica. Com efeito, a TRC pode permitir a introdução de fármacos antes não tolerados ou a sua titulação até às doses recomendadas. Aliado a esta condição, os pacientes devem ainda apresentar um QRS ≥ 120 ms (é um marcador de dessincronia eléctrica e acredita-se que reflecta a existência de dessincronia ventricular), disfunção ventricular esquerda com FEVE ≤ 35 e um diâmetro telediastólico do VE ≥ 55 mm.

Não existem contra-indicações conhecidas à TRC. São necessários mais estudos para determinar se algumas co-morbilidades tais como cirurgia valvular, fibrilhação auricular, DPOC ou doença arterial periférica podem apresentar algum entrave à aplicação desta técnica (Aurichio A, *et.al.* 2007).

Aspectos Cirúrgicos

A técnica estandardizada de implantação do pacemaker BiV é minimamente invasiva e requer a colocação dos eléctrodos através da punção da veia subclávia com recurso à técnica de Seldinger. Após a colocação dos eléctrodos na aurícula direita e VD, é inserido um cateter-guia no seio coronário. A injeção de contraste permite a realização de uma venografia e a selecção da melhor veia para colocação do eléctrodo do VE. O local onde é posicionado este eléctrodo é determinante na eficácia desta técnica. É fundamental conseguir uma localização posterior ou lateral, uma vez que é esta a área activada mais tardiamente. É importante evitar as veias anteriores pelo risco de estimulação da zona septal que é já precocemente activada, o que levaria a um aumento da dessincronia e deterioração hemodinâmica do paciente

A realização desta técnica tem um tempo de duração média de 2,6 horas e é executada com sucesso em mais de 90% dos casos, com uma taxa de mortalidade de 0,4%. As complicações major ocorrem em cerca de 2% dos casos e incluem a perfuração do seio coronário e o tamponamento cardíaco. Outras complicações relatadas são a dissecação do seio coronário (0,3-4%), a estimulação diafragmática (5%), a infecção do sistema – loca/sépsis (1%), a embolia aérea, o pneumotórax e arritmias. Contudo, as principais razões de insucesso desta técnica prendem-se com a incapacidade de colocar o eléctrodo num local adequado, aliado à taxa de 7-10% de deslocação do eléctrodo após 6 meses da implantação (McAlister FA, *et.al.* 2004).

A implantação cirúrgica (epicárdica) do eléctrodo no VE é uma solução alternativa aos restantes 10% dos pacientes em que não existe sucesso pela via transvenosa.

Apesar de se tratar de um procedimento mais invasivo que obriga a um internamento hospitalar mais prolongado, a implantação cirúrgica evita riscos, tais como a exposição prolongada a radiação e a lesão venosa coronária associados à abordagem transvenosa. Estudos realizados concluíram que a implantação cirúrgica é uma alternativa com resultados equiparáveis ao procedimento de implante convencional (Shaw SM, *et.al.* 2007).

Análise Custo-Efectividade

A IC é uma doença comum, debilitante e dispendiosa. A TRC trouxe melhorias no prognóstico de doentes seleccionados mas, ainda assim, a maioria dos estudos apresenta uma taxa de 30% de não respondedores. Alguns autores salientam a importância da optimização inicial da terapêutica médica e só depois o recurso a outras técnicas. Os custos associados à TRC a longo prazo ainda não são conhecidos, e escasseiam estudos nesse âmbito. Porém, o facto das despesas em saúde terem vindo a crescer a um ritmo superior à do crescimento dos recursos disponíveis, tem levado a que os elementos com poder de decisão na política da saúde dêem cada vez mais importância aos resultados de estudos de impacto e de avaliação económica, com particular destaque para as análises de custo-effectividade, custo-benefício e custo-minimização (comparação de programas com benefícios idênticos).

Existem vários parâmetros a ter em conta neste tipo de estudos. O QALY, anos de vida ganhos ajustados à qualidade de vida, é uma medida que leva em conta a quantidade e qualidade de vida gerada por uma intervenção em saúde. Resulta do produto da esperança de vida por uma medida de qualidade de vida dos anos que restam. Um ano de perfeita saúde vale 1 e o zero é considerado o equivalente a morte. Os valores intermédios referem-se a níveis diferentes de doença, podendo mesmo ser negativos. Esta última variável apresenta um maior desafio, na medida em que a qualidade de vida abarca toda uma variedade de aspectos da vida das pessoas, e não apenas o seu estado de saúde. Alguns questionários usados na sua avaliação são o EQ-5D, o SF-6D ou o Health Utilities Index.

Quando combinado com os custos de uma intervenção em saúde – análise custo-effectividade - os valores fornecidos indicam os custos adicionais necessários para gerar 1 QALY. A comparação desta medida para as diferentes modalidades terapêuticas pode ajudar a decidir a alocação de recursos, uma vez que, perante um orçamento limitado, o equilíbrio entre

os anos de vida ajustados para a qualidade de vida ganhos e os gastos que isso requer tornam este tipo de decisões difíceis (Philips C. 2009).

Existem dois grandes tipos de custos, aqueles dispendidos na prestação de cuidados de saúde, designados custos directos, e os chamados custos indirectos. No primeiro grupo incluem-se os custos associados com os cuidados primários, cuidados de emergência, internamentos e consultas externas, meios complementares de diagnóstico e terapêutica no internamento e no ambulatório. Os custos atribuíveis às perdas de produtividade por mortalidade e morbidade são itens contabilizados para calcular os custos indirectos (Leal J, *et.al.* 2006).

Graham Nichol e colegas publicaram, em 2004, uma meta-análise que avaliou os custos adicionais associados à TRC relativamente à terapêutica médica em pacientes com classe III NYHA. Nos cálculos destes valores incluíam os custos do aparelho e do procedimento de implantação (~33 495 dólares), complicações como infecção/disfunção do eléctrodo, necessidade de substituição das baterias e a duração da hospitalização para cada uma dessas situações. O risco relativo de morte e hospitalização associado à TRC, comparativamente à terapêutica médica, foi de 0,79 e 0,68 respectivamente. Todos estes valores permitiram concluir que a TRC, comparativamente à terapêutica médica, estava associada a um ganho de anos de vida ajustados à qualidade de vida, mas devido a um incremento dos custos na ordem dos 107 800dól/QALY.

Será que os benefícios alcançados justificam os custos? Será que numa relação custo-effectividade isto quer dizer que a TRC é melhor que a terapêutica médica?

A *curva de aceitabilidade do custo-effectividade*, publicada neste mesmo estudo, revela que há menos de 45% de probabilidades desta modalidade ter uma melhor relação custo-effectividade relativamente à terapêutica médica se só estivermos dispostos a pagar 100 000 dól/QALY, havendo a necessidade de despendere quase o dobro para que essa probabilidade se aproxime dos 90% (Graham N, *et.al.* 2004). Assim sendo, dado a dimensão dos valores apresentados, os autores defendem que o recurso a esta modalidade seja criterioso.

Os autores alertam-nos, ainda, para a possibilidade desta relação custo-effectividade vir a melhorar, dado que este estudo apresentou uma taxa maior de complicações do que o previsto, e o período de acompanhamento dos doentes foi relativamente curto, ~26 semanas. Representa pouco tempo para que os benefícios da TRC se instalem e produzam diferenças ainda maiores relativamente a gastos nas hospitalizações e medicação (a maior fatia da despesa com a IC decorre da prestação directa de cuidados de saúde, sendo as rubricas de internamento e medicamentos as que mais contribuem) (Leal J, *et.al.* 2006).

Em suma, se as complicações se tornarem menos frequentes à medida que a experiência dos profissionais de saúde aumenta, se mais estudos demonstrarem um prognóstico mais favorável com a TRC a longo prazo relativamente a terapêutica tradicional, e se os custos destes aparelhos diminuírem, o que é provável à medida que o tempo passa e novas técnicas são introduzidas, então, a probabilidade da razão custo-efectividade da TRC ser melhor que a terapêutica médica aumentará, tornando aquela mais acessível.

Outros estudos relataram, em relação à TRC, uma redução de 51% em todas as causas de mortalidade por IC, 29-50% do risco de hospitalização por descompensação, e um decréscimo de 77% referente aos dias necessários para internamento, tudo isto sugerindo uma redução substancial dos recursos médicos dispendidos (Abraham WT, *et.al.* 2002; Bradley DJ, *et.al.* 2003). Uma análise preliminar económica na Alemanha constatou que a TRC é custo-efectiva. Segundo os autores, o incremento em 22% dos gastos necessários à aplicação desta modalidade relativamente à terapêutica médica eram abatidos pela diminuição significativa do número de hospitalizações, ainda no 1º ano de tratamento. Com efeito, apesar de a TRC estar indicada apenas em $\frac{1}{3}$ dos pacientes sintomáticos, são estes que recorrem mais vezes aos serviços de cuidados primários com um dispêndio acrescido dos recursos (Bantz K, *et.al.* 2003).

Ao contrário dos pacemakers convencionais, a TRC envolve um software e hardware mais sofisticados que requer mais consultas de acompanhamento e um preço mais elevado. No entanto, a tecnologia actual permite o armazenamento automático dos electrocardiogramas intracardíacos, a monitorização da actividade física, bem como da frequência cardíaca. Num futuro próximo, a monitorização dos parâmetros hemodinâmicos, características respiratórias e temperatura corporal também serão possíveis à medida que a informação é transmitida de forma remota e disponibilizada via internet. Assim sendo, a monitorização mais completa e avançada irá permitir fazer o seguimento do paciente à distância, a partir do domicílio, tudo isto com custos ainda indeterminados, mas que se crêem menores (Aurichio A, *et.al.* 2004).

A tentativa de atingir uma razão custo-efectividade mais atractiva deve também basear-se na forma como se seleccionam os doentes, evitando, assim, o dispêndio de recursos em indivíduos não respondedores.

Como identificar, então, aqueles que não irão beneficiar da TRC? É preciso lembrar que a presença de DM é uma questão importante, porque é sobre ela que actua a TRC. Então, como podemos identificar, de forma não invasiva, pacientes com DM? Que variáveis devem ser quantificadas?

SELECÇÃO DE PACIENTES COM BASE NA DESSINCRONIA MECÂNICA

A falta de resposta à TRC pode ser atribuída à ausência de dessincronia no coração com disfunção, ficando esta terapêutica sem o substrato para poder actuar eficazmente.

O erro poderá residir nos critérios de selecção dos doentes. Com efeito, a duração do QRS basal falhou, consistentemente, em predizer uma resposta. Estudos revelaram que nem todos os pacientes com perturbações da condução ventricular podiam beneficiar desta terapêutica (Achilli A, *et.al.* 2003). Deste modo, é lógico concluir que a dessincronia ventricular eléctrica validada pelo electrocardiograma (duração do QRS) é um reflexo pobre da dessincronia ventricular mecânica – dissociação electro-mecânica. Na verdade, apenas 73% dos pacientes com QRS>150ms, e somente 51% dos pacientes com QRS entre 120-150ms vão ter DM. Além do mais, 43% dos pacientes com complexo QRS estreito também apresentam DM (Yu CM, *et.al.* 2003). A isquemia do miocárdio induz DM mas, frequentemente, não se associa a distúrbios da condução cardíaca. Quanto maior o QRS, maior é a hipótese de haver DM, embora se reconheça que nem sempre esta seja a realidade.

Baseado na importância deste comportamento mecânico regional anormal, parece óbvia a necessidade de recorrer ao uso de índices de DM para seleccionar candidatos para TRC, em adição à duração do QRS, ou como alternativa.

Foi, inicialmente, proposto que a ecocardiografia, por ser capaz de avaliar a DM, poderia identificar aqueles que, de entre os pacientes com IC, mais beneficiariam da TRC. Se tal se concretizar, há duas consequências importantes:

Primeiro, os não respondedores com QRS alargado serão poupados a um procedimento ineficaz e invasivo, com poupança para o sistema de saúde. Consequentemente, os pacientes com DM, mas com um QRS estreito que foram excluídos pelas *guidelines*, poderão beneficiar da TRC.

Durante os últimos anos, a procura da quantificação de DM deu origem a muitas novas abordagens, a maioria baseada em parâmetros convencionais de ultrassonografia e no doppler tecidual pulsátil, cujos resultados têm sido documentados por estudos controlados e randomizados de menor dimensão.

MODALIDADES ECOCARDIOGRÁFICAS

PARÂMETROS CONVENCIONAIS – MODO-M

Dessincronia interventricular – O índice de atraso mecânico interventricular (IAMI) é a diferença entre os intervalos de ejeção do VE e VD, obtida pela medida do intervalo de tempo entre o início do QRS e o início do fluxo aórtico e do pulmonar, respectivamente, avaliados por doppler. Um valor de $IAMI \geq 40ms$ é tido como indicação de dessincronia interventricular. A capacidade de prever a resposta à TRC é reduzida, uma vez que esta medida se correlacionou bem com a duração do QRS, sendo menos comum em indivíduos com QRS estreito (5-18%). Pode concluir-se que acrescentará pouca informação, quanto à capacidade de prever resposta à TRC, em relação ao electrocardiograma (Ghio S, *et.al.* 2004).

Dessincronia intraventricular - A sincronia do movimento das paredes septal-anterior e posterior pode ser avaliada por ecocardiografia modo-M. A diferença de tempo entre o início do QRS e o pico do movimento das paredes dá-nos o atraso do movimento entre o septo e parede posterior (AMSP). Um valor $\geq 130ms$ é uma indicação de dessincronia intraventricular com capacidade para prever resposta à TRC (Pitzalis MV, *et.al.* 2005). Contudo, inúmeras limitações existem relativamente a esta técnica. A avaliação do ventrículo faz-se a uma dimensão, compara apenas dois segmentos e negligencia a parede lateral, aquela que corresponde frequentemente ao segmento mais atrasado. Numa análise retrospectiva do estudo CONTAK-CD que envolveu 79 pacientes, predominantemente, com cardiomiopatia isquémica, esta medida falhou em correlacionar-se com a redução do VTSVE, tendo uma sensibilidade de 24% e uma especificidade de 66% (Marcus GM, *et.al.* 2005).

Apesar dos resultados desencorajadores, ao contrário da dessincronia interventricular, a dessincronia intraventricular, avaliada deste modo, mostrou ter uma fraca correlação com a duração do QRS, estando ausente em aproximadamente $1/3$ dos pacientes com um QRS longo, e presente em muitos com QRS estreito (25-56%) (Yu CM, *et.al.* 2003; Bader H, *et.al.* 2004; Bleeker GB, *et.al.* 2004; Ghio S, *et.al.* 2004). Assim, estes pacientes poderão beneficiar da TRC.

IMAGEM TECIDULAR POR DOPPLER (ITD)

A ITD avalia a contracção do miocárdio em relação ao eixo longitudinal a diversos níveis, da porção basal até à porção média, comparando até 6 paredes opostas (septal/lateral, anterior/inferior, septal-anterior/posterior). A DM é determinada através da diferença de tempo entre o início do QRS e o pico da velocidade sistólica (PVs -altura em que o movimento das paredes é maior). O índice de dessincronia (ID) é uma medida que leva em conta o desvio padrão deste tempo de atraso. É obtido da leitura da contracção dos segmentos basal e intermédio das paredes lateral, septal, anterior, inferior, septal-anterior e posterior – um modelo de 12 segmentos (uma vez que o atraso da contracção é distribuído à volta de todo o ventrículo, uma leitura que não envolva todas as paredes tem resultados menos precisos). Um valor de $ID \geq 32,6\text{ms}$ é preditor de resposta à TRC (Yu CM, Fung JW, *et.al.* 2003).

Um segundo estudo recorreu ainda à ITD para obter valores de *dessincronia interventricular*, comparando o segmento latero-basal do VD com o segmento mais atrasado do VE. Ao valor obtido acrescentaram a medida de *dessincronia intraventricular*, criando o índice “Soma de Assincronia”. Concluiu-se que os valores de *dessincronia interventricular* obtidos por ITD foram mais capazes de prever resposta à TRC do que a medida obtida por parâmetros convencionais. Finalmente, e talvez mais importante, a Soma de Assincronia identificou todos os respondedores, menos um, sugerindo pela primeira vez que a combinação de ambas as avaliações inter e intraventricular pode melhorar a selecção dos pacientes (Penicka M, *et.al.* 2004).

As limitações da ITD são similares às do doppler convencional. O ângulo entre a incidência do feixe de ultra-som e o vector do movimento miocárdico influencia as medições. A modalidade de doppler pulsátil permite somente a análise de um único segmento em cada batimento cardíaco, pelo que a comparação de múltiplos segmentos requer aquisições separadas em diferentes batimentos. Logo, é influenciada pela frequência cardíaca e a própria respiração. Finalmente, as velocidades medidas podem ser dominadas pelo “efeito de *tethering*” e pelo movimento de translação das regiões adjacentes tornando a interpretação das propriedades mecânicas do coração por vezes incerta. Especificamente, segmentos completamente passivos podem revelar-se com movimento em relação à sonda devido ao *tethering*, mas sem qualquer deformação mecânica activa (Pavlopoulos H, *et.al.* 2008).

Será que estudos multicêntricos atestaram a capacidade destas modalidades de prever resposta à TRC?

O PROSPECT (Predictors Of response to Cardiac Resynchronization Therapy) foi um estudo multicêntrico prospectivo observacional que envolveu 53 Centros e 426 indivíduos com IC e indicação para TRC (incluindo $QRS \geq 120ms$). O seu objectivo passou por avaliar a capacidade dos parâmetros convencionais e do ITD em predizer uma resposta clínica e ecocardiográfica à TRC.

Primeiro, observou-se que todas as medidas ecocardiográficas previam a resposta clínica e a remodelagem reversa até certo ponto, porém, as suas sensibilidades e especificidades eram baixas. Foi concluído que nenhuma medida *por si só* era capaz de melhorar a selecção de pacientes (Cleland JG, *et.al.* 2007).

O RethinQ (Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Narrow QRS) foi um estudo que incluiu 172 pacientes com $QRS \leq 130ms$ e DM demonstrada por IDT. Após 6 meses, não se observou diferenças significativas no pico de consumo de oxigénio ou nas dimensões cardíacas entre a população controlo e os indivíduos com TRC (Beshai JF, *et.al.* 2007).

Deste modo, estes estudos revelaram que a avaliação de DM não melhora significativamente a capacidade de predizer uma resposta clínica ou volumétrica à TRC, para além daquela obtida a partir do QRS.

Estes achados negativos podem ser explicados pelo facto de que as deformações em corações dessíncronos possam ser extremamente complexas e os índices ecocardiográficos, até então usados, devam reflectir apenas parte do padrão complexo de deformação.

Assim sendo, somente as técnicas que forneçam dados credíveis ao nível da deformação deverão ser capazes de providenciar uma boa estimativa da DM.

NOVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS DE AVALIAÇÃO DE DESSINCRONIA MECÂNICA

IMAGEM DE SINCRONIZAÇÃO TECIDUAL (IST)

O algoritmo de IST calcula, automaticamente, e codifica a cores o tempo de PVs, em todas as regiões, num dado intervalo de tempo em relação com o sinal de QRS, numa única imagem. O grau de atraso para cada região do miocárdio é demonstrado numa imagem a 2 dimensões codificada por cores, numa sequência que vai do verde (normal), amarelo, laranja, a vermelho (atraso grave) para uma identificação imediata do local com maior atraso. Uma série de algoritmos calcula, ainda, os parâmetros de dessincronia envolvendo os 12 segmentos em apenas alguns minutos.

Um atraso entre as paredes septal-anterior e posterior $\geq 65\text{ms}$ foi capaz de prever uma resposta aguda à TRC, definida como uma redução $\geq 15\%$ do VTSVE, com uma sensibilidade de 81% e especificidade de 89%. Contudo, nenhum padrão de IST pré-TRC se correlacionou com uma resposta a longo termo. (Yu CM, *et.al.* 2005; Van de Veire NR, *et.al.* 2007)

ÍNDICE DE DESSINCRONIA SISTÓLICA (IDS) POR ECOCARDIOGRAFIA A 3 DIMENSÕES

As alterações regionais do volume em cada momento do ciclo cardíaco podem ser obtidas por ecocardiografia a 3D, segundo um modelo de 16 segmentos. O tempo para um volume mínimo é calculado para cada segmento. Como normalmente é esperado que cada segmento atinja esse mínimo quase em simultâneo no ciclo cardíaco, o grau de dispersão do tempo para um volume regional mínimo, entre diferentes segmentos, pode reflectir a gravidade da dessincronia. Um IDS $\geq 5,6\%$ foi capaz de prever resposta aguda à TRC, definida como uma redução $\geq 15\%$ do VTSVE, com uma sensibilidade de 88% e especificidade de 85% (Marsan NA, *et.al.* 2008).

ITD TRIPLANO

Trata-se de uma nova modalidade de ITD a 3D que permite a aquisição simultânea dos parâmetros de dessincronia (ID) em todos os segmentos do VE durante o mesmo batimento. Um ID $\geq 33\text{ms}$ pode prever a resposta à TRC definida como uma redução $\geq 15\%$ do VTSVE, com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 83% (Van de Veire NR, *et.al.* 2008).

IMAGEM DA TAXA DE DEFORMAÇÃO (ITXD) - 2D SPECKLE TRACKING

Os valores de contracção medidos por ITD contêm, em si, uma taxa de erro inerente ao movimento de translação, rotação e transmissão (tethering) provocado pela contracção de segmento adjacentes. A ITXD reduz este “ruído” medindo de forma localizada a deformação miocárdica, diferenciando assim entre movimento passivo e contracção sistólica activa.

Esta modalidade mede atrasos nas taxas de deformação radial e longitudinal entre diferentes paredes. Pacientes com valores ≥ 130 ms entre o pico de deformação radial da parede septal-anterior e posterior, combinado com valores ≥ 60 ms de atraso na velocidade sistólica longitudinal entre a parede septal e lateral demonstraram ter uma resposta clínica maior (melhoria na classe funcional de NYHA) do que indivíduos apenas com dessincronia radial ou longitudinal (Gorcsan J, *et.al.* 2007).

A independência quanto ao ângulo de incidência e o baixo índice de variabilidade dão mais credibilidade relativamente aos valores obtidos, mas as reverberações e os artefactos, bem como a menor resolução temporal relativamente à ITD são problemas que permanecem por resolver. Equipamento especial e a experiência do operador são, também, factores importantes que se estendem às modalidades 3D e que limitam o uso destas modalidades em mais larga escala (Pavlopoulos H, *et.al.* 2010).

MAPEAMENTO 3D DA DEFORMAÇÃO, DESLOCAÇÃO E VELOCIDADES DE CONTRACÇÃO – 3D SPECKLE TRACKING

Esta modalidade muito recente é capaz de analisar o movimento regional da parede a 3D e, subsequentemente, calcular a deformação e outros parâmetros da função ventricular para todo o ciclo cardíaco (Abe Y, *et.al.* 2008). A avaliação qualitativa de dessincronia pode ser obtida através de um mapa de cores. Avaliação quantitativa é também possível, mas ainda se está à espera dos estudos que revelarão os valores de velocidades de contracção regionais, deslocação e deformação 3D capazes de prever uma resposta à TRC.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA (RMC)

ÍNDICE DESSINCRONIZAÇÃO-FIBROSE-CREATININA (IDFC)

Esta modalidade está a tornar-se cada vez mais importante na investigação de pacientes com cardiomiopatia, pois fornece informação quanto à etiologia, à função ventricular e ao prognóstico. Ao contrário de outras modalidades, o seu equipamento já se encontra em diversos Centros, sendo suficiente o software apropriado para a obtenção do nível de fibrose e movimento das paredes para que se possa determinar o índice de sincronização tecidual (RMC-IST). A variabilidade intra/inter-observador para a detecção do RMC-IST ronda os 3% e 9%, respectivamente, valores que se situam abaixo das modalidades ecocardiográficas, reconhecidas pelas suas altas taxas de variabilidade.

O IDFC procura prever a mortalidade cardiovascular pós-TRC com base em variáveis pré-implantação, sendo calculado do seguinte modo: $(2,5039 \text{ se há fibrose postero-lateral; } 0 \text{ se ausente}) + (0,0107 \cdot \text{CMR-IST}(\text{ms})) + (0,0132 \cdot \text{creatinina plasmática } (\mu\text{mol/L}))$. A fibrose é identificada pela RM contrastada com gadolínio. O RMC-IST é uma medida da dispersão temporal do movimento das paredes cardíacas. A inclusão da creatinina plasmática neste modelo preditivo não é de admirar, na medida em que a insuficiência renal é um factor de mau prognóstico para os pacientes com IC sem TRC.

Este índice estratifica os pacientes em 3 categorias de risco: baixo <3, intermédio 3-5, alto >5. Num estudo que envolveu 148 pacientes com TRC, com fibrose postero-lateral e DM previamente documentadas, as duas últimas categorias demonstraram comportar um risco 11,1 e 30,5 superior de morte cardiovascular, respectivamente (Leyua F, *et.al.* 2009).

Embora este índice possa ser útil na forma de prever o desfecho pós-TRC de um paciente, eticamente afirma-se que valores elevados não devem ser uma justificação para negar este tratamento a doentes com os critérios actuais de selecção. Contudo, estas são evidências que apontam a existência de um limiar no grau de disfunção e de alteração estrutural do VE para que haja benefício da TRC. Fará sentido continuar a desperdiçar recursos em pacientes que não obterão um benefício de tão dispendiosa terapêutica?

MEDICINA NUCLEAR – ESTUDO TOMOGRÁFICO DE PERFUSÃO E FUNÇÃO VENTRICULAR (GATED-SPECT)

A tomografia por emissão de fóton simples, mais conhecida por SPECT (*single photon emission computed tomography*) é uma técnica de imagem de medicina nuclear que utiliza a radiação ionizante de raios gama para a formação de imagem. O radiofármaco mais utilizado é o

Tc-99m que, após ser administrado por via endovenosa, vai emitir a radiação necessária para a aquisição de imagem por uma câmara de raios gama que gira 360° em torno do paciente. O computador traduz essa energia em forma de imagem 2D, porém, a elaboração de imagem computadorizada pode facilmente ser reformatada em cortes sagitais ou manipulada quando necessário para a formação de imagens a 3D.

O Gated-SPECT permite, não só a determinação indirecta do fluxo sanguíneo, mas também da contractilidade regional e do espessamento sistólico. O equipamento é basicamente o mesmo, porém o computador recorre a um algoritmo diferente. Inicialmente, numa fase de quantificação, são determinados os limites de endocárdio e epicárdio do VE. A área delimitada pela superfície de endocárdio representa a cavidade do VE. A área delimitada pelo endocárdio, epicárdio e válvula mitral representa o miocárdio do VE. De seguida, o volume do VE pode ser calculado, ao longo de cada fase do ciclo cardíaco, multiplicando o número de pixéis pelo seu tamanho. Daqui podem ser calculados o VTSVE e VTDVE, o menor e maior volume desta cavidade, bem como a FEVE. Uma vez que a fronteira do endocárdio tenha sido determinada, o movimento regional da parede endocárdica (MRPE) pode ser determinado pela distância que um dado ponto nessa parede percorre no tempo que decorre entre o final da diástole e da sístole (início da onda R no ECG, e o momento em que teoricamente a taxa de variação média do volume ao longo tempo é zero, respectivamente. Isto é obtido da 1ª derivada da curva volume em função do tempo). Uma avaliação deste género leva em média 20-30 minutos, e faz a análise de mais de 1000 locais do VE, distribuídos por 17 segmentos, em 3 planos de corte (basal, intermédio e apical), além de um corte ao longo do eixo maior, pelo meio do VE.

A média da soma de todos os pontos nos vários segmentos dá uma medida da dispersão da velocidade de contracção, ou mais concretamente, do tempo que o ventrículo leva a ter um volume mínimo. Os valores são apresentados na forma de desvio padrão (DP) e largura de banda (LB), sendo expressos em milisegundos ou em graus (0°-360°), e procuram ser um reflexo da DM.

Um estudo comparou estas medidas Gated-SPECT entre respondedores e não respondedores, e observou que os valores de DP e LB eram significativamente maiores nos respondedores, e mais ainda, que tinham uma correlação significativa com as medidas de IST ($r=0,65$ e $r=0,69$, $p<0,01$ respectivamente), destacando-se como medidas de DM capazes de prever uma resposta à TRC (sensibilidade 83% , especificidade 81% para um valor de corte de 19,6° de DP, ou 72,5° de LB) (Boogers MM, *et.al.* 2009).

OUTROS DETERMINANTES IMPORTANTES QUE EXPLICAM OS NÃO RESPONDEDORES

Local de Implantação: O local de posicionamento do eléctrodo é crucial para a melhoria da mecânica ventricular. Os não respondedores podem resultar de um estímulo num local subóptimo.

Estudos revelam que o local com activação mecânica mais tardia (mais frequentemente postero-lateral), identificado por ITD, speckle tracking ou modalidades eco-3D, é o mais indicado para a estimulação, uma vez que os pacientes parecem ter uma resposta superior a curto e longo prazo e um melhor prognóstico (Ypenburg C, *et.al.* 2008).

Extensão de fibrose: A presença de tecido cicatricial na região de implantação está associada a uma menor taxa de resposta (Hummel JP, *et.al.* 2005; Bleeker GB, *et.al.* 2006). Isto assume especial importância nos pacientes com IC isquémica. Por esta razão, a RMC contrastada com gadolínio pode fornecer informações significativas para o processo de selecção, identificando qualquer formação cicatricial, bem como a sua distribuição.

Sistema venoso coronário: Outro passo importante na selecção de pacientes para TRC é a realização de uma venografia do seio coronário e a correcta localização da veia na qual será implantado o eléctrodo. A abordagem clássica através das tributárias do seio venoso é a técnica mais comumente utilizada. Consequentemente, o local mais apropriado de implantação deve ser determinado explorando a anatomia do sistema venoso por venografia retrógrada ou por tomografia computadorizada.

Optimização dos parâmetros de ressincronização BiV: Esta optimização pressupõe ajustamentos na sincronização A-V e também entre os dois ventrículos (V-V).

O objectivo da optimização A-V é encontrar o intervalo de tempo óptimo para que haja um maior tempo de enchimento diastólico, e assim, um maior volume ejetado, diminuindo a probabilidade de regurgitação mitral pré-sistólica. Usando o doppler transmitral, o tempo de enchimento diastólico pode ser avaliado, e fazendo variar o atraso A-V é possível encontrar o valor óptimo.

Alguns estudos constataram que as alterações na duração do QRS (Δ QRS) pós-TRC diferiam significativamente entre respondedores e não respondedores (Alonso S, *et.al.* 1999; Lecoq G, *et.al.*2005). Esta correlação entre o estreitamento e a eficácia clínica sugere que, após a implantação do eléctrodo no VE, o posicionamento do eléctrodo do VD, de modo a produzir um QRS mais curto e, a optimização do intervalo de tempo V-V até que seja encontrado um maior volume ejetado, podem melhorar a ressincronização. O local pode ser no septo, parede anterior ou tracto de saída do VD (Lecoq G, *et.al.*2005).

Reserva Contráctil: O papel da ecocardiografia de sobrecarga farmacológica (dobutamina) em pacientes seleccionados para TRC também foi avaliado, recentemente. Um aumento $\geq 7,5\%$ na FEVE exibiu uma sensibilidade de 76% e especificidade de 86% para predizer resposta à TRC após 6 meses (Ypenburg, *et.al.* 2007; Magne J, *et.al.* 2009).

Co-existência com Fibrilhação Auricular (FA): A FA é prevalente nos pacientes com IC, aumentando com a gravidade da doença. Estudos realizados em pacientes com FA revelaram que a taxa de resposta à TRC variava se associada ou não com a ablação do nó AV, 71% e 54%, respectivamente (Molhoek SG, *et.al.* 2004).

Ausência de uma definição clara de não respondedor: Até hoje, não existe ainda uma definição unânime do que é o benefício ou a forma de quantificá-lo após a TRC. Alterações na classe funcional ou na distância percorrida durante 6 minutos de marcha (resposta clínica) são indicadores pouco objectivos, que podem ser influenciados por alterações espontâneas ou efeito placebo –, no estudo MIRACLE verificou-se melhoria clínica em quase 40% dos doentes com a terapêutica não activa (Abraham WT, *et.al.* 2002). Alterações no consumo de oxigénio durante o exercício, num limiar anaeróbio, ou a redução dos volumes sistólico/diastólico do VE (resposta volumétrica) devem ser parâmetros a levar em conta para definir não respondedores. Se a tolerância ao exercício aumenta à medida que o ventrículo fica mais pequeno, é porque ocorre uma melhoria na hemodinâmica cardíaca e sistémica à custa de um menor gasto energético do miocárdio. Contudo, não existem dados relativos às alterações mínimas necessárias das dimensões cardíacas capazes de predizerem uma alteração no prognóstico ou nos sintomas.

Definições distintas do que é ser respondedor em cada estudo dificultam, ainda, mais a comparação de resultados.

Dados recentes do estudo COMPANION demonstraram que os pacientes a realizar somente terapêutica médica tinham uma redução progressiva da pressão sanguínea consistente com o agravamento da doença subjacente, o que não se verificava nos pacientes submetidos a TRC (Bristow MR, *et.al.* 2003). Assim sendo, o não agravamento clínico (permanecer na classe NYHA III em vez de progredir para classe IV), pode ser considerado, até certo ponto, um benefício e não um insucesso da TRC.

A resposta clínica e volumétrica nem sempre está associada, sendo pobre a correlação entre as duas. Na verdade, uma melhoria clínica ocorre com a TRC independentemente da etiologia da IC, porém, verifica-se uma resposta volumétrica mais significativa em pacientes com IC não-isquémica (St. John Sutton MG, *et.al.* 2003).

Dados recentes demonstraram a existência de um efeito tempo-dependente dos benefícios da TRC com base na duração do QRS. Pacientes com $QRS > 150\text{ms}$ revelavam um benefício quase imediato e mais sustentado, enquanto os pacientes com QRS entre 120-150ms, apenas 6 meses após TRC, apresentavam melhorias na classe funcional e capacidade de exercício (Butter C. *et.al.* 2003).

Finalmente, alguns doentes chegam a um “ponto de não retorno”, e nenhuma intervenção alterará o curso evolutivo desta doença para uma fase terminal. Actualmente, não há maneira de identificar esses doentes (Yu CM, *et.al.* 2005).

O estudo “*PROSPECT sub-analysys*” permitiu chegar ainda a outras conclusões que ajudaram a caracterizar melhor um não respondedor. Ficou demonstrado que o sexo, a etiologia da IC, a duração do QRS, a gravidade da IC e uma história de taquicardia ventricular, para além da presença de DM, podiam influenciar o resultado final da TRC. Ao definirem não respondedores como pacientes com uma redução do VTSVE inferior a 15%, verificaram que a IC não-isquémica, a classe IV NYHA e a taquicardia ventricular eram mais frequentes neste grupo de doentes. O grupo de super respondedores, redução do VTSVE $\geq 30\%$, correspondia sobretudo a pacientes do sexo feminino com IC não-isquémica, QRS alargado, ausência de taquicardia ventricular, com um AMSP e ID alargados.

A remodelagem reversa, reflectida pela redução do VTSVE, correlacionou-se bem com a sobrevivência dos pacientes com IC. Após 36 meses, apenas 1,6% dos super respondedores morreram (Rugter J, *et.al.* 2009).

A redução $\geq 15\%$ dos valores do peptídeo natriurético cerebral (pró-BNP), 3-6 meses após a implementação da TRC, identifica respondedores ecocardiográficos com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 77% (Magne J, *et.al.* 2009).

Em conjunto com a redução do VTSVE, estes parâmetros embora não possam ser usados à partida como agentes de selecção dos pacientes, revelaram-se importantes factores prognósticos para uma resposta a longo prazo. A sua monitorização deve ser obtida, especialmente o pró-BNP, pela facilidade com que pode ser realizado e como se correlaciona com a remodelagem reversa, para que, identificando não respondedores, estes possam ser seguidos mais de perto. Este subgrupo de pacientes pode ser abordado de modo distinto: reavaliação do posicionamento do eléctrodo, programação dos intervalos de tempo A-V e V-V ou se for necessário, transplante cardíaco.

CONCLUSÃO

A justificação subjacente ao uso da TRC reside na observação de que esta pode reverter a assincronia mecânica cardíaca. Os seus benefícios estão bem documentados com base em diversos estudos já realizados, que comprovaram o seu efeito positivo em parâmetros clínicos e hemodinâmicos, associado a alterações estruturais de remodelagem reversa, com repercussão no decréscimo do número de hospitalizações e das taxas de mortalidade por IC. Porém, vários estudos relatam uma percentagem de até 30% de indivíduos não respondedores que, quer fruto da ausência de DM, quer da presença de fibrose no local de implantação, dificuldades na selecção do local ideal de posicionamento para o posicionamento do eléctrodo, falta de optimização dos parâmetros do pacemaker biventricular ou até da ausência de reserva contráctil, pelo estado avançado e irreversível da doença, não obtêm uma melhoria clínica significativa.

O recurso a esta modalidade terapêutica, bem como a sua aplicação e o acompanhamento pós-operatório devem ser, por isso, bem regulados, e os critérios de selecção das *guidelines* revistos, sob pena de se produzirem encargos económicos acrescidos, aos Serviços de Saúde, sem benefício para os pacientes ou, pior ainda, submeter pacientes, já de si fragilizados, a manobras invasivas e com risco de vida.

Diversas modalidades de avaliação da DM têm sido desenvolvidas e testadas com o intuito de substituir nas *guidelines* o critério de dessincronia eléctrica. O estudo PROSPECT concluiu que nenhuma medida ecocardiográfica tinha, por si só, capacidade de predizer uma resposta à TRC. Porém, após o que foi acima mencionado, sobressai a necessidade de se recorrer a uma abordagem combinada de parâmetros ecocardiográficos, RMC ou de medicina nuclear para caracterização mais profunda dos pacientes, tentando ultrapassar as limitações de certas técnicas e aumentando a probabilidade de avaliar e seleccionar correctamente aqueles com DM. Pela alta sensibilidade e especificidade, bem como baixa variabilidade entre observadores, a RMC (com o IDFC) e o Gated-SPECT surgem como alternativas válidas à ecocardiografia. Apesar de mais dispendiosas, a sua distribuição está mais generalizada, e a aquisição de competências por parte dos médicos é mais fácil.

Outros parâmetros são, também, preponderantes na resposta à TRC. A escolha do local da implantação (parede com maior atraso e veia do seio coronário) e a extensão de fibrose cardíaca devem ser igualmente alvos de investigação por métodos de imagem para optimizar a resposta à terapêutica. A presença de comorbilidades como a fibrilhação auricular e a taquicardia ventricular, bem como o próprio sexo ditam uma resposta diferente, e por isso acarretam um prognóstico mais sombrio.

Contudo, até que ponto será lícito negar esta forma de tratamento a um paciente com IC? Do ponto de vista económico, ficou provado que esta modalidade é custo-efectiva, não só pelos benefícios para os doentes, mas também, para o sistema de saúde com menos gastos associados à hospitalização e à medicação.

Por todas estas razões, os critérios de selecção não deverão ser meramente de exclusão, mas antes, procurar incluir uma maior diversidade de pacientes. O movimento do coração é complexo, e as diferentes modalidades diagnósticas interpretam componentes distintas deste movimento. Assim sendo, para aumentar a sensibilidade e a especificidade da selecção de pacientes para TRC, é preferível usá-los como forma de bateria. Quando mais de um desses exames for anormal, a probabilidade de existir DM é alta. Se todos os resultados demonstrarem ausência de DM a probabilidade de ser não respondedor sobrepõe-se, e a TRC não deve ser implementada. Os valores de corte publicados na literatura relativamente à capacidade de certos índices predizerem uma resposta à TRC reflectem apenas o compromisso óptimo para discriminar respondedores de não respondedores. Por essa razão, a decisão baseada de forma estrita, apenas, nestes parâmetros é inapropriada e a terapia não deve ser negada a todos os pacientes que não preencham por completo os critérios.

As comorbilidades e os factores de mau prognóstico não devem ser um pretexto para excluir pacientes. Devem, antes, alertar para a necessidade de um acompanhamento mais apertado e próximo, quer pelos níveis de pró-BNP, quer pelos métodos ecocardiográficos para a optimização dos intervalos A-V e V-V, bem como pelo ajuste da medicação. É possível que os pacientes consigam suportar doses mais elevadas de fármacos após a TRC.

Por fim, urge a necessidade de se encontrar uma definição consensual e unânime de resposta à TRC e, por conseguinte, a de não respondedor. Uma vez mais, parece não ser necessário que haja um cumprimento de todos os requisitos, mas sim apenas de alguns. Embora a resposta estrutural se correlacione mais fortemente com um aumento da sobrevivência, uma melhoria da qualidade de vida e da diminuição do número de hospitalizações é, por si só, suficiente para justificar o uso desta terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

Abe Y, *et.al.* (2008) Accurate detection of regional contraction using novel 3-dimensional speckle tracking technique, *J Am Coll Cardiol*; 51: 903-953.

Abraham WT, *et.al.* (2002) MIRACLE Study Group, multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation, Cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure. *N Engl J Med*; 346:1902-1905.

Achilli A, *et.al.* (2003) Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and “narrow” QRS complex. *J Am Coll Cardiol*; 42:2117-2124.

Alonso C, *et.al.* (1999) Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure, *Am J Cardiol*; 84: 1417–1421.

António N, *et.al.* (2009) Qual a melhor definição ecocardiográfica de resposta à terapêutica de ressincronização cardíaca. *Ver Port Cardiol*; 28(9):943-958.

Aurichio A, *et.al.* (2002) Effect of resynchronization therapy on ventricular remodeling. *J Card Fail* 8:S549-S555.

Aurichio A, *et.al.* (2004) Cardiac Resynchronization Therapy: Current state of the art – Cost versus benefit, *Circulation*; 109: 300-307.

Bader H, *et.al.* (2004) Intra.left ventricular electromechanical asynchrony: a new independent predict of severe cardiac events in heart failure patients, *J Am Coll Cardiol*; 43:248-256.

Bantz K, *et.al.* (2003), Cardiac Resynchronization therapy: a model to assess the economical value of this new technology. *Eur Heart J*; 24:364.Abstract.

Beshai JF, *et al.* (2007) RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*; 357:2461–71.

Bleeker GB, *et.al.* (2004) Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure, *J Cardiovasc Electrophysiol*; 15: 544-549.

Bleeker GB, *et.al.* (2006) Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy, *Circulation*; 113; 969-976.

Bradley DJ, *et.al.* (2003) Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials, *JAMA*; 289:730740.

Bristow MR, *et.al.* (2003) Cardiac Resynchronization therapy (CRT) reduces hospitalizations, and CRT with implantable defibrillator (CRT-D) reduces mortality in chronic

heart failure: the COMPANION trial, available at www.uchsc.edu/cvi/HFS%20V3%20Late%20Breaker—presented%209.24.03.pdf.

Boogers MM, *et.al.* (2009) Quantitative Gated SPECT- Derived Phase Analysis on Gated Miocardial Perfusion SPECT detects left ventricular dyssynchrony and predicts response to Cardiac Resynchronization therapy, *JNM*; vol50, n5. 718-725.

Butter C, *et.al.* (2003) Clinical efficacy of one year cardiac resynchronization therapy in heart failure patients stratified by QRS duration: results of the PATH-CHF II trial, *Eur Heart J*; 24:363-Abstract.

Ceia Fatima, *et.al.* (2004) Epidemiologia da insuficiência cardíaca em Portugal continental: Novos dados do estudo EPICA, *Rev Port Cardiol*, vol.23, pp15-22.

Cleland JG, *et.al.* (2007) Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1070–3.

Cowie M, *et.al.* (1999) Incidence and aetiology of heart failure: a population-based study. *Eur Heart J*, 20(6):421-8.

Ghio S, *et.al.* (2004) Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration, *Eur Heart J*;25:571-578.

Gorcsan J, *et.al.* (2007) Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronizaton therpy. *J Am Coll Cardiol*: 50;1476-1483.

Graham N, *et.al.* (2004) Cost-Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with symptomatic heart failure, *Annals of Internal Medicine*, vol. 141, n^o.5, pp.343-351.

Hummel JP, *et.al.* (2005) Extent of myocardial viability predicts response to biventricular pacing in ischemic cardiomiopathy, *Heart Rhythm*; 2: 1211-1217.

Kalon FL, *et al.* (1993), Survival After the Onset of Congestive Heart Failure in Framingham Heart Study Subjects,” *Circulation*; ACHPR CHF Clinical Practice Guidelines.

Leal J, *et.al.* (2006), Economic burden of cardiovascular disease in the enlarged European Union, *Rev Port Cardiol*; 25: 663-665.

Lecoq G, *et.al.* (2005) Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure, *Eur Heart J*; 26: 1094–1100.

Leyu F, *et.al.* (2009), Development and validation of a clinical index to predict survival after cardiac resynchronization therapy, *Heart*; 95:1619-1625.

Lopez JA, MD (2005) Patient selection for cardiac resynchronization therapy: How to identify responders and non-responders, *Tex Heart Inst J*, vol. 32, n.º 2, pp207-208.

Marcus GM, *et.al.* (2005) Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy, *J Am Coll Cardiol*; 46:2208-2214.

Marsan NA, *et.al.* (2008) Real-time three-dimensional echocardiography permits quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony and predicts acute response to cardiac resynchronization therapy, *J Cardiovasc Electrophysiol*; 4: 392-399.

Magne J, *et.al.* (2009), Usefulness of NT-pro BNP monitoring to identify echocardiographic responders following cardiac resynchronization therapy, *Cardiovascular Ultrasound*; 7:39.

Mann DL, (2008) Heart Failure and Cor Pulmonale. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Fauci, *et.al.*, 17th ed), McGraw-Hill's Companies.

McAlister FA, *et.al.* (2004) Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*, 141:381-390.

Molhoek SG, *et.al.* (2004) Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation, *Am J Cardiol*; 94: 1506-1509.

Nathaniel M, *et.al.* (2006) Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony?, *Eur Heart J*; 27: 1270-1281.

Neubauer S, *et.al.* (2007) The Failing Heart – An Engine Out of Fuel, *N Engl J Med*, vol 356, pp1140-1151.

Nilufar F, *et.al.* (2009) Evidence base optimization of medical therapy in Chronic Heart Failure, *University Heart Journal*, vol5, no1.

Pavlopoulos H, *et.al.* (2008) Strain and strain rate deformation parameters: from tissue doppler to 2D speckle tracking, *Int. J Cardiovasc Imaging*; 24: 479-491.

Pavlopoulos H, *et.al.* (2010) Recent advances in cardiac resynchronization therapy: echocardiographic modalities, patient selection, optimization, non-responders – all you need to know for more efficient CRT, *Int J Cardiovasc Imaging*; 26: 177-191.

Penicka M, *et.al.* (2004) Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography, *Circulation*;109:978–983.

Philips, Ceri (2009) What is QALY?, what is...?series, 2nd ed.

Pitzalis MV, *et.al.*(2005) Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy, *J Am Coll Cardiol*; 45:65-69.

Prinzen FW, *et.al.* (1999) Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol*. 33:398-405.

The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European society of cardiology (2008). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J Med* 352:1539-1549.

Rugter J, *et.al.* (2009), Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a Prospect (Predictors of Response to CRT) sub-analysis, *Eur Heart J*; 30:2470-2477.

Santos JF, *et.al.* (2006) Preditores de Resposta à Terapêutica de Ressincronização Cardíaca – Importância da Dessincronia Ventricular Esquerda. *Ver Port Cardiol*; 25(6):569-581.

Ukkonen H, *et.al.* (2003) Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism, *Circulation*, 107:28-31.

Shaw SM, *et.al.* (2007) Surgical aspects of cardiac resynchronization therapy, *Scand J Surg* 96:159-163.

St. John Sutton MG, *et.al.* (2003) Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failures patients. *Circulation*; 107:1985-1990.

Van de Veire NR, *et.al.* (2007) Tissue synchronisation imaging accurately measures left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronization therapy, *Heart*; 93: 1034-1039.

Van de Veire NR, *et.al.* (2008) Triplane tissue Doppler imaging: a novel three-dimensional imaging modality that predicts reverse left ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy, *Heart*; 94:e9.

Ypenburg C, *et.al.* (2007) Myocardial contractile reserve predicts improvement in left ventricular function after cardiac resynchronization therapy, *Am Heart J*; 6: 1484-1490.

Ypenburg C, *et.al.* (2008) Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy, *J Am Coll Cardiol*; 17: 1402-1409.

Yu CM, *et.al.* (2003) High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 89:54-60.

Yu CM, Fung WH, *et.al.* (2003) Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy, *Am J Cardiol*; 91:684-688.

Yu CM, *et.al.* (2005) A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging, *J Am Coll Cardiol* 45: 677-684.

Yu CM, *et.al.* (2005) Understanding Nonresponders of Cardiac Resynchronization Therapy – Current and Future Perspectives, *J Cardiovasc Electrophysiol*; vol6, nº 10: 1117-1124.