

## A FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA E A TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

*Data de aceite: 01/09/2023*

### **Adriana H. Pereira**

Estudante do Curso de Graduação em  
Medicina do Unifeso

### **Daniel P. Hernandez**

Professor Titular do Curso de Graduação  
em Medicina do Unifeso

### **Octávio D. Guina**

Médico especialista em Cardiologia  
(Instituto Nacional de Cardiologia)

**RESUMO: Introdução:** a terapia de ressinchronização cardíaca (TRC) é uma modalidade terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) refratária ao tratamento farmacológico otimizado.

**Objetivo:** este estudo teve como objetivo analisar as principais indicações do uso de TRC na ICFeR disponíveis na literatura.

**Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura nas seguintes bases de dados: New England Journal of Medicine, American Heart Association, SCIENCE, JACC. Foram selecionados artigos em inglês durante o período de 2002 -2013. Também foi consultada a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda.

**Discussão:** a TRC tem se firmado como

importante terapia no tratamento da IC principalmente em pacientes com classe funcional NYHA III e IV. Sua eficácia tem sido amplamente documentada em diversos ensaios clínicos, que mostraram benefícios clínicos relacionados à melhora de sintomas, redução de admissões hospitalares e melhora da sobrevida. **Conclusão:** a partir da análise dos estudos apresentados nesta revisão de literatura é possível concluir que a TRC, quando bem indicada, é capaz de reduzir a mortalidade e a morbidade, além de mostrar impactos favoráveis na melhora da qualidade de vida e, conseqüentemente, da classe funcional.

**PALAVRAS-CHAVE:** Terapia de ressinchronização cardíaca; Insuficiência Cardíaca; Indicação.

### REDUCED EJECTION FRACTION AND HEART RESINCHRONIZATION THERAPY

**ABSTRACT: Introduction:** cardiac resynchronization therapy (CRT) is a therapeutic modality for patients with heart failure (HF) refractory to optimized pharmacological treatment. **Objective:** this study aimed to analyze the main indications for the use of CRT in ICFeR available in the

literature. **Methods:** This is a literature review in the following databases: New England Journal of Medicine, American Heart Association, SCIENSE, JACC. English articles were selected during the period 2002-2013. The Brazilian Guideline for Chronic and Acute Heart Failure was also consulted. **Discussion:** CRT has established itself as an important therapy in the treatment of HF, especially in patients with NYHA functional class III and IV. Its effectiveness has been widely documented in several clinical trials, which have shown clinical benefits related to improving symptoms, reducing hospital admissions and improving survival. **Conclusion:** from the analysis of the studies presented in this literature review, it is possible to conclude that CRT, when properly indicated, is capable of reducing mortality and morbidity, in addition to showing favorable impacts on improving quality of life and, consequently, functional class. **KEYWORDS:** Cardiac resynchronization therapy; Cardiac insufficiency; Recommendation.

## INTRODUÇÃO:

Insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada como uma síndrome de difícil controle, na qual o coração perde gradativamente sua capacidade de bombear sangue para o restante do corpo, seja por déficit de contração e ou de relaxamento, levando implicações em todo o organismo. As variadas etiologias, têm como substrato fisiopatológico, alterações estruturais ou funcionais cardíacas, e por sinais e sintomas peculiares, que promovem a redução no débito cardíaco ou provocam altas pressões de enchimento no repouso ou no esforço.<sup>1</sup>

Tradicionalmente, a classificação mais importante para definir a Insuficiência Cardíaca consiste na Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), que divide os pacientes em duas categorias: aqueles pacientes com FEVE normal ( $\geq 50\%$ ), denominada Insuficiência com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp), e aqueles com FEVE reduzida ( $< 40\%$ ), identificada como Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr).<sup>1</sup>

Apesar de todos os progressos nas terapêuticas disponíveis para o tratamento da IC, esta ainda permanece no século 21, como um grave problema de saúde pública contabilizando mais de 23 milhões de pessoas em todo âmbito global. Em média, após cinco anos do diagnóstico, a sobrevida diminui 35%. Além disso, conforme a idade do indivíduo, a prevalência aumenta, chegando a 1% em pacientes na faixa etária entre 55 e 64 anos, até 17,4% em doentes com idade igual ou superior a 85 anos.<sup>1</sup>

A Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) surgiu então, como modalidade terapêutica para os pacientes com IC descompensados e que não respondem mais ao tratamento medicamentoso. As primeiras evidências científicas acerca do tema começaram a surgir ainda nos anos 90, mas foi somente nos anos 2000 que começaram a ter ensaios clínicos maiores e consistentes que comprovaram a eficácia e segurança da TRC.<sup>2</sup>

Trata-se de um procedimento terapêutico invasivo, que tem o objetivo de corrigir disfunções eletromecânicas por meio de estimulação cardíaca artificial, em pacientes com IC sintomáticos e refratários. Nos últimos anos, vários estudos buscaram estabelecer seus benefícios e determinar suas indicações, de acordo com a classe funcional e sintomatologia,

além de outras variáveis, como a duração do complexo QRS no eletrocardiograma. A maior parte desses estudos tem apresentado promissores resultados em pacientes com IC avançada (classe funcional III-IV). A TRC tem sido capaz de operar melhorias consistentes na qualidade de vida, na classe funcional e na capacidade de realizar exercícios, além de reduzir as hospitalizações e a taxa de mortalidade.<sup>2</sup>

Devido ao sucesso dessa modalidade terapêutica, mais estudos foram desenvolvidos para avaliar a expansão da TRC para pacientes com classe funcional I e II. Nesse contexto, a TRC desponta como uma opção terapêutica promissora e segura. Apesar de ainda ser um tema controverso nesses pacientes.<sup>2</sup>

Todavia, embora a TRC seja uma intervenção promissora para IC descompensada, ainda há um pequeno grupo que não se beneficia dessa terapia. No entanto, deverá existir no consenso, investigação com maior número de pacientes e estudos que definem melhor os parâmetros clínicos, para uma identificação dos não respondedores a TRC, afim de se evitar gastos desnecessários, em razão do seu custo elevado.<sup>2</sup>

O interesse pelo tema foi motivado através da experiência adquirida no acompanhamento por aproximadamente 3 meses de uma paciente de 48 anos, que permaneceu hospitalizada por 68 dias em um hospital terciário em Teresópolis, em dezembro de 2019. A paciente era portadora de IC (idiopática), que se apresentava sintomática a despeito de toda otimização terapêutica. Devido ao tempo prolongado de internação, os fatores psicossociais realçados, geraram agravamento do quadro, porém culminou em uma maior e melhor relação médico-paciente. Ela foi submetido ao implante de TRC e encontra-se em acompanhamento cardiológico.

## **OBJETIVOS:**

Este estudo teve como objetivo analisar as principais indicações do uso de TRC na ICFEr disponíveis na literatura, onde abordar-se aspectos inerentes a essa modalidade terapêutica.

## **MÉTODOS:**

Trata-se de uma revisão de literatura, que visa agregar conteúdo sobre o tema A Fração de Ejeção Reduzida e a Terapia de Ressincronização Cardíaca. Foram consultadas as seguintes bases de dados: New England Journal of Medicine, American Heart Association, SCIENCE, JACC, sendo pesquisados artigos em inglês e também a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda.

Durante a pré-seleção dos artigos foram encontrados 335, através dos seguintes descritores: Terapia de Ressincronização Cardíaca, Insuficiência Cardíaca e Indicação. Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos realizados em humanos, limitados

a ensaios clínicos de maior relevância no período determinado (2002 a 2013), além de possuírem métodos bem descritos com follow-up bem determinado e que respondessem à pergunta: quando indicar a TRC? Foram excluídos os artigos que não estavam em consonância com o tema dessa revisão e outras patologias que também se beneficiam do uso de TRC ou que não respondia a pergunta. Assim, 15 artigos foram selecionados, tendo em vista a relevância estatística e a plena inserção nos critérios de inclusão.

## DISCUSSÃO:

O papel da TRC tem sido extensivamente documentado em diversos ensaios clínicos. Ao longo dos anos, foram evidenciados benefícios clínicos indiscutíveis associados à melhoria de sintomas e da qualidade de vida, com diminuição do retorno ao hospital, e melhora na questão da morbidade e da mortalidade. De modo geral, os participantes desses estudos apresentavam-se com IC e sintomas moderados à grave, em uso dos medicamentos específicos e alteração sistólica FEVE < 35%, além dos distúrbios de condução intraventricular com duração do complexo QRS > 120 ms. Com o progressivo incremento do uso da TRC, surge estudos com foco em determinar variáveis clínicas vinculadas a excelentes feedback de resposta a TRC, como sexo feminino, causa não isquêmica, padrão típico de Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE) com duração do complexo QRS > 150 ms.<sup>1</sup>

Como já mencionado, a TRC tem respaldo e benefício comprovado em pacientes como ICFer. O primeiro ensaio clínico randomizado acerca do tema foi publicado em junho de 2002 pela revista do Journal of the American College of Cardiology, cujo título foi Terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca e atraso na condução ventricular (PATH-CHF). Tal estudo teve grande impacto naquele ano, e seu principal objetivo foi comparar os efeitos clínicos de curto e longo prazo, da estimulação univentricular com a biventricular em pacientes com IC e o atraso da condução ventricular. O estudo adotou como metodologia um ensaio do tipo crossover, randomizado, multicêntrico controlado. Foram recrutados um total de 36 pacientes e os mesmos foram acompanhados por um período de 12 meses. Para inserção desse estudo, os pacientes deveriam estar classificados como NYHA III ou IV por pelo menos 6 meses, e apresentar ritmo cardíaco sinusal com frequência cardíaca superior a 55 bpm, complexo QRS > 120 ms em pelo menos duas derivações e intervalo PR > 150 ms. Os desfechos analisados foram o pico de consumo de O<sub>2</sub> no exercício, o limiar anaeróbio de consumo de O<sub>2</sub> e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos. O estudo PATH-CHF foi desenvolvido para avaliar os desfechos a longo prazo, da estimulação univentricular e biventricular em pacientes com classe funcional III ou IV. O resultado mostrou que a TRC produz uma melhora nos sintomas clínicos, na qualidade de vida, na classe funcional, além de melhora no teste da caminhada e diminuição no número de dias internados por descompensação da insuficiência cardíaca

a longo prazo, em pacientes com IC com atraso na condução ventricular. Entre a aplicação da terapia biventricular e univentricular não houve diferença significativa.<sup>3</sup>

Também em junho de 2002, a *The New England Journal of Medicine* publicou um dos estudos pioneiros na avaliação da TRC por meio da estimulação biventricular atriossincronizada. Trata-se do MIRACLE, tal estudo teve como objetivo avaliar se a terapia de ressincronização cardíaca biventricular produzia benefícios clínicos em pacientes portadores de IC com atraso na condução intraventricular. Foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e com todas as análises guiadas por intenção de tratamento. Durante os anos 1988 até 2000, 453 pacientes foram acompanhados por um período de seis meses. Os mesmos deviam apresentar IC na classe funcional de NYHA III ou IV, fração de ejeção < 35%, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo > 55mm, complexo QRS > 130ms, teste de caminhada de seis minutos < 450metros. Foram excluídos do estudo os pacientes em uso de marca-passo ou cardio-desfibrilador implantável, histórico de evento cardíaco ou cerebral nos últimos 3 meses, arritmia atrial no último mês, pressão arterial sistólica >170mmHg ou <80mmHg, frequência cardíaca superior a 140 bpm, creatinina sérica > 3,0mg/dl, enzimas hepáticas acima do limite superior da normalidade. Durante o seguimento do estudo foi considerado como desfecho primário a mudança no teste de caminhada de seis minutos, mudança na qualidade de vida, menores internações hospitalares, mudança na classe funcional de NYHA. Já os desfechos secundários foram: mudança no pico de consumo de O<sub>2</sub>, mudança na duração do complexo QRS e melhora na fração de ejeção. Tendo em vista os desfechos primários e secundários o estudo concluiu que a RC é capaz de proporcionar melhora clínica significativa em pacientes com IC moderada a grave e com atraso na condução intraventricular. O estudo foi patrocinado pela Medtronic.<sup>4</sup>

No ano seguinte, foi publicado o estudo PATH-CHF2 e MIRACLE ICD, dando continuidade à formação sobre a aplicação da TRC e que proporcionou uma melhor confiabilidade para o manejo de pacientes com IC nos quais se opta pela terapia em questão. O estudo PATH-CHF2 avaliou a eficácia clínica da TRC com marca-passo de ventrículo esquerdo, e analisou o impacto da gravidade no atraso de condução basal em relação à magnitude do benefício. Esse estudo ganha importância por alterar um tema que ainda hoje é questão de debate, que é a seleção do candidato mais adequado para o uso de terapia de ressincronização ventricular. O PATH-CHF2 foi um estudo com número de pacientes recrutados relativamente pequeno, apenas 86 e incluindo aqueles com fração de ejeção <30% e complexo QRS alargado em pelo menos duas derivações. O estudo comprovou a efetividade da terapia de ressincronização ventricular principalmente em pacientes com substancial prolongamento do QRS, tendo impacto na melhora da tolerância a exercício físico e da qualidade de vida.<sup>5</sup>

O MIRACLE ICD teve, como veículo de publicação, a revista JAMA. O foco do estudo foi avaliar a eficácia e segurança da terapia combinada de cardiodesfibrilador implantável

(CDI) e terapia de ressincronização biventricular (TRV) em pacientes com classe funcional III ou IV e em tratamento clínico apropriado com uso de Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) ou Bloqueadores de Receptores de Angiotensina (BRA) e betabloqueador. O estudo MIRACLE IDC apresentou um desenho muito semelhante ao estudo MIRACLE. Para ser incluso no estudo, o paciente tinha que ter idade igual ou superior a 18 anos, insuficiência cardíaca classe III ou IV histórico de parada cardiorrespiratória devido a fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular, fração de ejeção <35%, complexo QRS superior a 130ms, e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo maior ou igual a 55mm.<sup>6</sup>

Tal estudo evidenciou a melhoria de classe funcional da IC, o restabelecimento da qualidade de vida e o avanço no teste de caminhada de seis minutos. Secundariamente, foi analisado a duração do teste de esforço, fração de ejeção ventricular esquerda, volumes diastólico e sistólico finais do Ventrículo Esquerdo (VE), gravidade da insuficiência mitral, duração do complexo QRS e concentrações neuro-hormonais constatando-se que a magnitude do benefício ficou bem próxima ao do estudo anterior, sugerindo que, paciente com insuficiência cardíaca que apresentava-se indicação de CDI, se beneficiou tanto da terapia de ressincronização cardíaca quanto aquele sem indicação de CDI. A eficácia da estimulação biventricular anti-taquicardia foi expressivamente maior do que a observada na configuração univentricular (apenas ventrículo direito). Tendo em vista os desfechos analisados, o estudo concluiu que a TRV tem potencial para o restabelecimento da qualidade de vida, da capacidade funcional e da tolerância á prática de exercícios físicos em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave, além de diminuir a incidência de arritmias com risco de vida.<sup>6</sup> O MIRACLE IDC também foi patrocinado pela Medtronic<sup>®</sup> e todos os aparelhos foram disponibilizado por esta empresa.<sup>6</sup>

Em maio de 2004, o uso da TRC avançou com um estudo publicado pela The New England Journal of Medicine. Trata-se do estudo COMPANION, cujo objetivo foi avaliar se a TRC profilática na forma, de estimulação biventricular com marca-passo ou com CDI, na redução do risco de morte e hospitalização em pacientes com IC crônica avançada e com atraso na condução intraventricular. O COMPANION adotou, como metodologia, um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado, e todas as análises foram por intenção de tratamento. Foram selecionados 1520 pacientes, que foram acompanhados por um período de 12 meses. Tais pacientes foram divididos em três grupos, 308 deles foram submetidos a tratamento clínico, 617 foram submetidos a TRC + marca-passo e 595 submetidos a TRC + CDI. Os selecionados para este estudo deveriam apresentar IC classe funcional de NYHA III ou IV, fração ejeção <35%, complexo QRS>120ms, intervalo PR>150ms, ritmo sinusal e nenhuma indicação para uso de marca-passo ou CDI. Foram excluídos do estudo pacientes com síncope inexplicada, angina instável, taquiarritmias atriais crônicas refratárias, valvopatias primárias não corrigida, amiloidose cardíaca, gestantes, baixa expectativa de vida (inferior a 6 meses), pressão arterial sistólica > 160mmHg ou < 85mmHg ou pressão arterial diastólica> 90mmHg.<sup>7</sup>

O estudo também levou em consideração, na análise primária dos resultados, a morte por qualquer causa e a hospitalização por qualquer causa e, secundariamente, morte por qualquer causa, morte por causa diretamente relacionada a função cardíaca e hospitalizações decorrentes de causas cardíacas. Por fim, o COMPANION concluiu que, em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e QRS alargado, a TRC reduz o risco de morte por qualquer causa ou hospitalização e, quando combinado com CDI, reduz significativamente a mortalidade. Vale ressaltar que o estudo foi patrocinado pela Guidant.<sup>7</sup>

No ano de 2005, foi publicado o CARE-HF, no *The New England Journal of Medicine*, sendo considerado, até hoje, um dos estudos com dados mais consistentes destinados a avaliar, especificamente, a terapia de ressincronização miocárdica mostrando benefícios tanto em relação à morbidade como à mortalidade, colocando, assim, a ressincronização como uma terapia segura em pacientes com indicações. O principal objetivo desse estudo foi avaliar os impactos da ressincronização miocárdica na morbidade e mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca. O CARE-FH foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, prospectivo, controlado, e todas as análises foram realizadas por intenção de tratamento. Foram selecionados 813 pacientes, e divididos em dois grupos: o de tratamento clínico (404 pacientes) e de TRC (409 pacientes). Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam ter idade maior que 18 anos e diagnóstico de IC há pelo menos seis meses, com classe funcional de NYHA III ou IV, fração de ejeção <35%, complexo QRS >120ms e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo >30mm. Foi excluído do estudo, o paciente com indicação de marca-passo ou CDI, IC com necessidade de medicação intravenosa contínua e paciente com evento cardiovascular nas últimas seis semanas. A possibilidade de melhorar a classe funcional e aumentar a sobrevivência de pacientes com IC em estágio terminal com a ressincronização cardíaca já havia sido aventada no estudo COMPANION, mas vale ressaltar que nesse estudo havia a associação com cardio-desfibrilador implantável. Desse modo fica evidente que o CARE-HF teve um desenho de estudo singular e com isso os seus resultados representam um ganho importante para prática médica baseada em evidências.<sup>8</sup>

Tendo em vista os avanços do uso da TRC, em novembro de 2004, foi publicado na *Circulation* o estudo MIRACLE ICD II, caracterizado como primeiro ensaio clínico randomizado que se propôs a avaliar se a TRC é capaz de limitar a progressão da insuficiência cardíaca e proporcionar melhora na qualidade de vida em pacientes com IC classe NYHA II. O estudo recrutou 186 pacientes e os acompanhou por um período de seis meses. Foram estabelecidos, como critérios de inclusão: idade maior ou igual a 18 anos, IC NYHA II, fração de ejeção <35%, complexo QRS >130ms, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo maior 55 mm e indicação formal para implante de CDI.<sup>9</sup>

Após quatro anos, o *Journal of the American College of Cardiology* publicou, em dezembro de 2008, o estudo RC em pacientes com IC assintomáticos ou levemente sintomáticos (REVERSE), abordando uma perspectiva diferenciada. Assim como o

MIRACLE ICD II, o alvo do estudo foram pacientes com insuficiência cardíaca com menor sintomatologia (NYHA I ou II). A amostra tinha 610 pacientes, os quais foram divididos: 419 com terapia de dessincronização ativa e 191 com terapia de dessincronização inativa. Foi um ensaio clínico randomizado, prospectivo, multicêntrico e todas as análises por intenção de tratamento. Foram instituídos como critérios de inclusão: IC NYHA I ou II por pelo menos 03 meses, ritmo sinusal, complexo QRS >120ms, fração de ejeção <40% e todos os pacientes deveriam estar recebendo tratamento clínico otimizado com IECA ou BRA e betabloqueadores por pelo menos três meses. Os pacientes foram acompanhados durante um ano e pôde-se observar que em pacientes com insuficiência cardíaca levemente sintomática o uso da TRC não reduz a proporção de pacientes que pioram, mas foi notado que atrasou o tempo até a primeira internação por insuficiência cardíaca. Também se observou uma remodelação reversa significativa do ventrículo esquerdo. No entanto, de modo geral, o estudo não mostrou diferença nas taxas de mortalidade. Apesar de evidenciar alguns benefícios, o papel da TRC em pacientes com insuficiência cardíaca levemente sintomática ainda permanece incerto.<sup>10</sup>

Na mesma linha de pesquisa dos estudos MIRACLE IDC II e do REVERSE, em que o foco foi avaliar se os pacientes classe funcional I ou II se beneficiariam do uso da terapia de ressincronização cardíaca, foi publicado o estudo MADIT CRT, em setembro de 2009, pela The New England Journal of Medicine, contando com 1820 pacientes divididos em dois grupos: o primeiro, com 1089 pacientes que fizeram uso de TRC+CDI, e o segundo com 731 outros, que utilizaram apenas CDI. Tais pacientes foram acompanhados por um período de 2,4 anos. O MADIT CRT avaliou o benefício da TRC+CDI em relação ao CDI, apenas em pacientes com IC grave (fração de ejeção <30%), oligossintomáticos e com prolongamento do complexo QRS. A partir da análise dos desfechos primários e secundários, o estudo mostrou que o grupo que fez uso de TRC + CDI teve taxas mais baixas de mortalidade por todas as causas de IC, com um Number Need to Treat (NNT) de 12. Dessa forma, o estudo conseguiu elucidar os questionamentos deixados pelo CARE-HF e expandiu a indicação da TRC para pacientes com classe funcional I e II.<sup>11</sup>

No ano seguinte, ao MADIT-CRT a The New England Journal of Medicine publicou o estudo Ressincronização cardíaca para pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada-RAFT que avaliou se a adição da TRC ao CDI e ao tratamento clínico otimizado reduz morte e hospitalização por IC, quando comparado ao CDI e ao tratamento clínico otimizado apenas em pacientes com IC NYHA II e III, disfunção ventricular esquerda e complexo QRS alargado. O RAFT foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado e com todas as análises por intenção de tratamento. Os incluídos no estudo deveriam apresentar IC NYHA II ou III, estar em tratamento clínico otimizado, FEVE <30%, QRS >120ms, e estar em planejamento de implante de CDI para prevenção primária ou secundária. Recrutaram-se 1798 pacientes, que foram acompanhados por 40 meses. Os resultados do estudo RAFT direcionam aos implantes de TRC para pacientes com menor

classe funcional, logo com doença menos avançada, no entanto, irreversível. Nesse contexto, o estudo concluiu que, em pacientes com IC NYHA III ou IV, complexo QRS alargado e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, a TRC associado ao CDI reduziu significativamente as taxas de morte e hospitalização por insuficiência cardíaca. No entanto, vale ressaltar um maior número de efeitos adversos.<sup>12</sup>

Com intuito de ampliar as indicações do uso da TRC, alguns estudos passaram a analisar o uso da TRC em pacientes com critérios diferentes dos estudos anteriores. Em 2007, foi publicado pelo The New England Journal of Medicine o estudo RethinQ, cujo objetivo principal foi avaliar a resposta à TRC em pacientes com IC com QRS estreito. Foi um ensaio clínico randomizado, prospectivo, multicêntrico, controlado, com as análises realizadas por intenção de tratamento. 172 pacientes foram acompanhados por um período de seis meses, e deveriam preencher os seguintes critérios: insuficiência cardíaca (isquêmica ou não isquêmica), fração de ejeção ventricular <35%, classe funcional de NYHA III em uso de terapia medicamentosa otimizada, complexo QRS <130ms e dissincronia eletromecânica avaliada através de ecocardiograma.<sup>13</sup>

A duração do complexo QRS vem sendo usada como marcador de dissincronia eletromecânica, mas até então não foi possível demonstrar sua capacidade de prever resposta clínica. Os desfechos analisados foram: aumento de ao menos 1ml/kg/min no pico de consumo de oxigênio no teste ergoespirométrico após seis meses e mudanças nos questionários de qualidade de vida, de classe funcional de NYHA e da fração de ejeção. O estudo concluiu que não houve benefício no uso da TRC em pacientes com complexo QRS <130ms.<sup>13</sup>

Tendo em vista todas as evidências científicas acerca da eficácia da TRC quando bem indicada, foram desenvolvidos estudos que analisaram quais variáveis são fatores preditores de boa resposta a TRC de modo geral, agrupando pacientes com perfil clínico mais amplo e com um número maior de variáveis analisadas, desse modo permitindo a uma seleção mais individualizada dos candidatos a TRC. Nesse contexto, em maio de 2008, foi publicado, na revista Circulation o estudo Preditores de Resposta à Terapia de Ressincronização Cardíaca (PROSPECT), que tinha, por objetivo, avaliar parâmetros pré-definidos de avaliação ecocardiográfica à TRC. Foi um estudo multicêntrico, observacional, não randomizado que avaliou 12 variáveis entre medidas de Ecocardiograma em duas dimensões, modo M e doppler tecidual nos pacientes submetidos a TRC.<sup>14</sup>

A análise ecocardiográfica foi comparada com a resposta clínica e de redução de volume sistólico final do ventrículo esquerdo. O estudo não detalha como foi realizado o cálculo da amostra. Foram selecionados 462 pacientes e acompanhados durante seis meses. Deveriam apresentar fração de ejeção ventricular <35%, IC classe funcional de NYHA III ou IV, terapia com inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (BRA) e betabloqueador otimizada, complexo QRS >130ms. O estudo analisou, como desfechos favoráveis, a resposta da TRC,

a melhora funcional da fração de ejeção e a redução superior a 15% no volume sistólico final do ventrículo esquerdo. Dos 426 pacientes, 69% apresentaram melhora da classe funcional, 15% não evidenciaram mudanças e o restante dos pacientes, não responderam ao tratamento. Este foi o primeiro estudo multicêntrico que mostrou sensibilidade e especificidade suficiente para possibilitar uma decisão clínica baseada no ecocardiograma. A avaliação de dissincronia através dos critérios eletrocardiográficos ainda não apresenta valor preditivo suficiente para antecipar a resposta ao tratamento com ressincronização cardíaca. No entanto, tais dados podem ser utilizados como critérios de seleção para implante de ressincronizador.<sup>14</sup>

Outro estudo com essa perspectiva, de avaliar a resposta terapêutica a TRC e fatores prognósticos, foi o Efficacy of low-dose Dobutamine stress-echo cardiography to predict cardiac resynchronization therapy response (LODO-CRT), sendo um estudo multicêntrico, prospectivo e observacional, desenhado para determinar se a Reserva Contrátil Ventricular Esquerda (RCVE) é capaz de prever a resposta clínica e ecocardiográfica à TRC. A reservada contrátil esquerda foi definida como aumento da FEVE >5% em um teste de estresse com dobutamina. A resposta clínica foi definida como ausência de eventos cardiovasculares maiores e a resposta eco -cardiográfica, como redução no volume sistólico final do VE >10%. Um total de 221 pacientes com IC classe III-IV, QRS  $\geq$ 120ms, dilatação ventricular esquerda e FEVE  $\leq$  35% foram seguidos por  $15 \pm 5$  meses. Os pacientes foram randomizados de acordo com a presença (n=177) e ausência (n=44) de RCVE. O estudo demonstrou que a porcentagem de respondedores clínicos foi de 88% e 75% nos grupos com e sem RCVE, respectivamente. A análise dos desfechos primários e secundários mostrou melhora significativa da sobrevida cardíaca e redução das taxas de hospitalização no grupo RCVE. A proporção de respondedores ecocardiográficos foi de 87% e 42% nos grupos com e sem RCVE respectivamente. A presença concomitante de resposta clínica e ecocardiográfica mostrou sensibilidade de 83% e especificidade de 99%. Desse modo, o LODO-CRT concluiu que a presença de RCVE pode ser considerada uma variável na previsão da resposta clínica e ecocardiográfica à TRC.<sup>15</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Como foi dito no início, a TRC é um procedimento terapêutico invasivo que objetiva a correção de disfunções eletromecânicas por meio de estimulação cardíaca artificial, em pacientes com IC. Essa modalidade terapêutica representa um avanço no arsenal no tratamento da IC e surge como uma variante terapêutica, salvadora de vidas para os pacientes que são refratários ao tratamento clínico otimizado.

Com a consolidação da TRC, surge questionamentos sobre o benefício desta, em pacientes com classe funcional I e II. Desse modo, diversos estudos foram desenvolvidos e, a partir dos resultados obtidos, o uso da TRC foi se ampliou gradativamente. Deve-

se ressaltar, que tal expansão se deve, em parte, a um período em que as terapias farmacológicas praticamente estagnaram. No contexto atual, além do crescimento de novas tecnologias que aprimoram cada vez mais a TRC, também é notável o surgimento de novas drogas com potencial de redução na mortalidade e morbidade, como mostrou o estudo PARADIGM-HF com uso do sacubitril-valsartana. Desse modo, as perspectivas são de que ambas terapêuticas avancem nos próximos anos e que cada vez mais o tratamento se torne individualizado.

A partir da análise dos estudos apresentados nessa revisão de literatura, é possível concluir que a eficácia da TRC é comprovada pela constatação de benefícios clínicos mostrados em diversas pesquisas relacionadas à melhora de sintomas e da qualidade de vida, redução das internações hospitalares e aumento da sobrevida. Na maior parte do estudo que foi discutido, obteve-se resultado favorável, os pacientes selecionados apresentavam-se com IC sintomático, apesar da terapia medicamentosa otimizada, e com disfunção sistólica grave (FEVE < 30% ou < 35%) e QRS alargado. A princípio, o benefício foi comprovado apenas para pacientes com classe funcional III e IV, e, posteriormente, também foram constatados alguns benefícios em pacientes NYHA I e II. No entanto, vale ressaltar que, em pacientes com complexo QRS estreito não foi evidenciado desfecho favorável com o uso da TRC. Atualmente, tem sido desenvolvidos estudos com intuito de avaliar a ampliação das indicações no uso da TRC e definir melhor quais variáveis clínicas estão mais correlacionadas com melhores desfechos. A perspectiva é de que cada vez mais as terapias de ressincronização se tornem mais acessíveis e com indicações cada vez mais individualizadas.

Tendo em vista a experiência vivenciada com a paciente mencionada na Introdução, que despertou interesse em compreender mais sobre o tema, esta revisão, através dos resultados, impactos, repercussões e perspectivas desse tratamento revolucionário, confirma toda expectativa, e o que permite dizer que a aplicação da TRC, nos casos indicados, proporciona bem-estar e qualidade de vida, potencializando nos pacientes, a autoestima, conforto e a esperança de melhores condições de vida.

## CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2018/v11103/pdf/11103021.pdf>
2. Artigo de Revisão Relampa 2013;26(3):151-61151 Evidências atuais para indicação da terapia de ressincronização cardíaca Current evidences for indication of cardiac resynchronization therapy. Celso Salgado de Melo, Luiz Maurício da Silva Júnior, Bruna Perez Vazquez, Júlio César de Oliveira, Hebert Donizeti Salerno, José Silveira Lage <https://www.jca.org.br/jca/article/view/2467/2469>

3. Auricchio A et al. Long-Term Clinical Effect of Hemodynamically Optimized Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Ventricular Conduction Delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2026-33 <http://www.onlinejacc.org/content/39/12/2026>
4. Abraham WT et al. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-53. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa013168>
5. Auricchio A et al. Clinical Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy Using Left Ventricular Pacing in Heart Failure Patients Stratified by severity of Ventricular Conduction Delay. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:2109-16 <https://scihub.tw/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.04.003>
6. Young JB et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289(20):2685-94. <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1108361>
7. Bristow MR et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure *N Engl J Med* 2004; 350:2140-50. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmoa032423>
8. Cleland JGF et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-49. <https://sci-hub.tw/10.1056/NEJMoa050496>
9. Abraham WT et al. Effects of Cardiac Resynchronization on Disease Progression in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction, an Indication for and Implantable Cardioverter-Defibrillator, and Mildly Symptomatic Chronic Heart Failure. *Circulation* 2004; 110:2864-2868. <https://sci-hub.tw/10.1161/01.CIR.0000146336.92331.D1>
10. Linde C et al. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1834-43. <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.027>
11. Moss AJ et al. Cardiac-resynchronization Therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361(14):1329-38 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0906431>
12. Tang ASL et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med* 2010; 363:2385-95. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1009540>
13. Bashai JF et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS Complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461-71. <https://sci-hub.tw/10.1056/NEJMoa0706695>
14. Chung ES et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-2616. <https://sci-hub.tw/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120>
15. Eficácia da baixa dose de estresse com ecocardiografia com Dobutamina para prever a resposta da terapia de ressincronização cardíaca (LODO-CRT) - Estudo prospectivo multicêntrico: projeto e justificativa Carmine Muto 1, Maurizio Gasparini, Saverio Iacopino, Carlo Peraldo, Antonio Curnis, Biagio Sassone, Paolo Diotallevi, Mario Davinelli, Sergio Valsecchi, Bernardino Tuccillo. <https://sci-hub.tw/10.1016/j.ahj.2008.06.011>