

Marcapasso na Doença do Nó Sinusal - Necessidade de um Estudo Prospectivo Randomizado Comparando a Estimulação Bicameral com a Atrial

Henning Rud ANDERSEN(*) Jens Cosedis NIELSEN(*)

Reblampa 78024-220

INTRODUÇÃO

Pacientes com doença do nó sinusal (DNS) podem ser tratados com marcapassos monocameraiis atrial (AAI), ou ventricular (VVI), ou bicameraiis (DDD). Tanto o marcapasso AAI como o DDD preservam o sincronismo entre a contração atrial e a ventricular, assemelham-se mais à função cardíaca normal que o marcapasso VVI. Apesar desta superioridade fisiológica dos marcapassos AAI e DDD, os VVI ainda são usados em muitos pacientes com DNS^{1,2}. A relutância na atualização desses marcapassos mais fisiológicos pode estar relacionada a dificuldades com o implante do eletrodo atrial, ao custo inicial mais elevado do aparelho bicameral DDD e à programação e ao seguimento mais complexos destes aparelhos. Além disto, a falta de grandes estudos prospectivos randomizados para documentar as vantagens de cada um deles provavelmente também contribuiu de modo significativo.

Estudos Retrospectivos

Até recentemente, o conhecimento sobre o resultado clínico a longo prazo em pacientes com DNS tratados com vários modos de estimulação era baseado em estudos de observação clínica³⁻¹⁰. Na maioria

desses relatórios, o marcapasso AAI esteve associado à maior sobrevida³⁻⁵, menor incidência de fibrilação atrial^{3,5,6}, de tromboembolismo arterial^{5,6}, e de insuficiência cardíaca^{3,4}, se comparado ao marcapasso VVI. Além disso, um baixo risco de desenvolver bloqueio atrioventricular de alto grau (incidência anual < 1%) já havia sido relatado⁷. No maior estudo de observação a longo prazo, comparando o marcapasso fisiológico (AAI: n=19; DDD: n=376) com o VVI (n=112), Sgarbossa et al. verificaram que o marcapasso VVI era um fator prognóstico independente de fibrilação atrial crônica e de derrame cerebral⁹, ao passo que não existiram diferenças na mortalidade¹⁰ ou na incidência de insuficiência cardíaca⁸ entre os dois grupos. Portanto, estes estudos de observação indicaram que o marcapasso fisiológico (AAI ou DDD) é superior ao VVI na DNS. O marcapasso AAI em particular mostrou-se superior ao VVI, enquanto que o benefício do marcapasso DDD comparado ao do VVI pode ser menos pronunciado.

Estudos Prospectivos Publicados

O primeiro estudo prospectivo comparando os marcapassos AAI com os VVI foi publicado em 1994.

(*) Do Departamento de Cardiologia, Hospital Universitário de Skejby, Aarhus, Dinamarca.

Endereço para correspondência: Henning Rud Andersen, M.D., Department of Cardiology, Skejby University Hospital, Brendstrupgaardsvej, 8200 Aarhus N, Denmark. Fax: 45-8949-6009.

Artigo publicado na **PACE** 1998; 21: 1175-9 e selecionado para publicação na **Reblampa** como parte do convênio científico firmado entre ambas. Tradução e revisão final: Dr. Hélio Lima de Brito Júnior, professor da disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora-MG e membro especialista do Deca/SBCCV.

Trabalho recebido em 08/1998 e publicado em 12/1998.

Depois de um seguimento médio de 3,3 anos, o AAI foi associado à menor incidência de fibrilação atrial e de tromboembolismo que o VVI. Entretanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na mortalidade ou na incidência de insuficiência cardíaca entre os dois grupos em tratamento¹¹. Em 1997, depois de um período médio de seguimento de 5,5 anos, as diferenças entre os grupos AAI e VVI haviam aumentado substancialmente em favor do marcapasso AAI¹². A mortalidade total foi significativamente menor no grupo AAI (risco relativo 0,66; $p=0,045$) (Figura 1 A) e o excesso de mortalidade no grupo VVI foi devido a mortes cardiovasculares (Figura 1 B). Além disso, as incidências de fibrilação atrial e de fibrilação atrial crô-

nica foram significativamente menores no grupo AAI (risco relativo 0,54; $p=0,012$ e risco relativo 0,35; $p=0,004$, respectivamente), assim como as de eventos tromboembólicos (risco relativo 0,47; $p=0,023$) e de insuficiência cardíaca ($p=0,01$, comparando-se a classe funcional NYHA na última avaliação)¹³. A condução atrioventricular permaneceu estável e o bloqueio atrioventricular ocorreu em apenas 4 dos 110 pacientes do grupo AAI (incidência anual 0,6%)¹⁴. Portanto, com base nesse primeiro estudo prospectivo, é possível concluir que o marcapasso AAI é superior ao VVI na DNS.

Estudos Prospectivos em Andamento em Pacientes com DNS

Uma série de estudos prospectivos para a escolha do tipo de marcapasso em pacientes com DNS estão sendo conduzidos atualmente (Tabela 1). O estudo canadense de estimulação fisiológica (CTOPP - "The Canadian Trial of Physiological Pacing") é um ensaio multicêntrico randomizado que examina a hipótese de o marcapasso fisiológico (AAI ou DDD) reduzir o risco combinado de morte cardiovascular ou de derrame cerebral comparado ao VVI¹⁵. Os objetivos secundários são avaliar a mortalidade total, a incidência de fibrilação atrial, de tromboembolismo sistêmico, de insuficiência cardíaca, a capacidade funcional, a qualidade de vida e os custos. Foram incluídos 2550 portadores de DNS ou outras indicações para o implante de marcapasso, sem fibrilação atrial crônica (Stuart J. Connolly, comunicação pessoal). A inclusão de pacientes já cessou e os resultados após um seguimento médio de 3,5 anos são esperados para o fim de 1998¹⁵. No estudo para a seleção do modo de estimulação na DNS (MOST- "Mode Selection Trial in Sinus Node Dysfunction"), pacientes com DNS recebem um marcapasso DDD e o modo de estimulação é mais tarde randomizado entre os modos DDD e VVI. Os objetivos primários são avaliar a mortalidade e a incidência de derrame cerebral¹⁶. Dois mil pacientes serão incluídos e até 1º de dezembro de 1997 já haviam sido incluídos 1.100 pessoas (fonte: fórum de estudos clínicos cardiovasculares, endereço na internet: <http://biomednet.com/forum/cvct>).

O estudo de escolha do marcapasso em idosos (PASE - "The Pacemaker Selection in the Elderly") compara os marcapassos bicamerais DDDR e VVIR em pacientes com 65 ou mais anos de idade¹⁵. Recentemente foram publicados os resultados preliminares do acompanhamento de 163 pacientes com DNS¹⁷. A ocorrência de morte em um ano foi de 12% no grupo VVIR e de 6% no DDDR, e a incidência de derrame cerebral em 1 ano foi de 4% no grupo VVIR e de 2% no DDDR. Tais diferenças não foram estatisticamente significativas.

No estudo sistematizado de estimulação para a prevenção de fibrilação atrial (STOP-AF- "The Systematic Trial of Pacing to Prevent Atrial Fibrillation"),

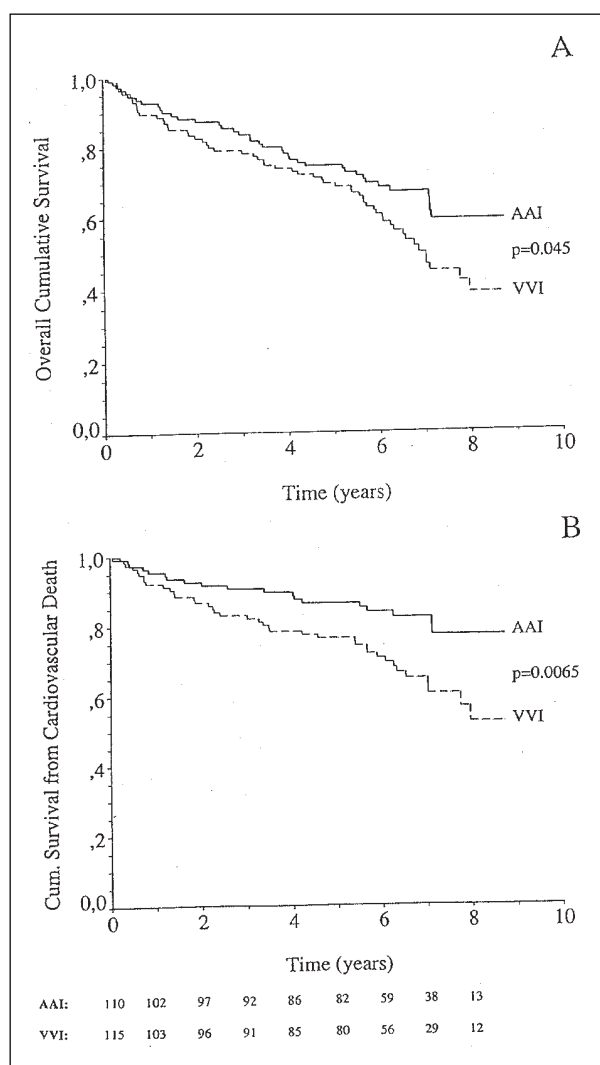


Figura 1 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier: (A) curva de sobrevida geral e (B) curva de sobrevida considerando-se somente as mortes cardiovasculares durante seguimento a longo prazo no estudo prospectivo comparando os marcapassos AAI e VVI em pacientes com Doença do Nó Sinusal⁽¹²⁾. Reproduzido com a permissão de o "Lancet".

TABELA 1
ESTUDOS PROSPECTIVOS EM ANDAMENTO SOBRE MODOS DE ESTIMULAÇÃO EM DNS

Estudo	Diagnóstico	Número de Pacientes	Modos Testados	Objetivos Primários
CTOPP ¹⁵	DNS & BAV	2550	VVI(R) vs DDD(R) ou AAI(R)	Morte cardiovascular ou derrame
MOST ¹⁶	DNS	2000	VVIR vs DDDR	Mortalidade ou derrame cerebral
PASE ¹⁵	DNS & BAV	407	VVIR vs DDDR	Qualidade de vida
STOP-AF ¹⁸	DNS	350	VVI(R) vs DDD(R) ou AAI(R)	Fibrilação atrial recorrente
RAMP ¹⁶	DNS & BAV	400	DDD vs DDDR	Qualidade de vida
PAC-A-TACH ¹⁶	DNS	200	VVIR vs DDDR	Fibrilação atrial
Andersen	DNS	200	AAIR vs DDDR-s vs DDDR	Tamanho do VE/AE e FE

BAV: Bloqueio atrioventricular; DNS: Doença do Nó Sinusal; VE: Ventrículo esquerdo; AE: Átrio esquerdo; FE: Fração de ejeção; DDDR: DDDR com intervalo AV longo (≥ 250 ms); DDDR-s: DDDR com intervalo AV "standard".

diferentes modos de estimulação (VVI(R) versus DDD(R) ou AAI(R)) estão sendo testados quanto à eficácia para prevenir a recorrência de fibrilação atrial¹⁸. O estudo de estimulação com resposta de frequência e qualidade de vida (RAMP - "The Rate Modulated Pacing and Quality of Life") ainda está incluindo pacientes¹⁶, e a investigação em taquicardia atrial (PAC-A-TACH- "Pacemaker Atrial Tachycardia") está na fase de seguimento¹⁶.

Em 1994 iniciamos um novo estudo prospectivo randomizado em portadores de DNS (Tabela 1). Para explicar o efeito da estimulação ventricular, foram constituídos 3 grupos diferentes de tratamento: marcapasso AAIR, marcapasso DDDR programado com um intervalo AV longo (≥ 250 ms) ou marcapasso DDDR programado com um intervalo AV "normal". A fase piloto irá incluir 200 pacientes e o principal objetivo é avaliar as mudanças em parâmetros ecocardiográficos durante o seguimento. A inscrição do último paciente no estudo piloto está prevista para o início de 1999.

Os seis primeiros estudos citados acima referem-se à questão de o marcapasso fisiológico (DDD ou AAI) ser ou não melhor que o VVI, sendo que somente o nosso estudo piloto de pequenas proporções refere-se à existência ou não de alguma diferença entre os marcapassos AAI e DDD. Não visa entretanto avaliar pontos clínicos importantes, como mortalidade, fibrilação atrial, derrame e insuficiência cardíaca. Para responder a estas questões, é necessário um estudo prospectivo em grande escala com maior número de pacientes, pois espera-se que as diferenças entre os marcapassos AAI e DDD sejam menores do que as evidenciadas entre os marcapassos AAI e VVI em nosso estudo prévio.

Embora os estudos CTOPP e STOP-AF randomizem pacientes para os marcapassos AAI e DDD como um dos grupos de tratamento, provavelmente não elucidarão se há diferenças entre os marcapassos AAI e DDD, porque não foram planejados para tal. Porém, se os pacientes escolhidos para os marcapassos fisiológicos nestes dois estudos tiverem sido igualmente dis-

tribuídos para os modos AAI e DDD, será possível obter respostas importantes sobre AAI versus DDD. Infelizmente, espera-se que o marcapasso AAI tenha um uso limitado em ambos os estudos face à preferência pelo implante de marcapassos DDD. Portanto, ambos os estudos provavelmente irão acabar comparando predominantemente os modos VVI(R) e DDD(R).

Marcapasso AAI ou DDD em Pacientes com DNS?

Por que não usar o marcapasso DDD em todos os pacientes com DNS, protegendo-os inclusive nos casos de bloqueio atrioventricular? Obviamente, a vantagem do marcapasso bicameral é a capacidade de proteger os pacientes contra bradicardia na eventualidade da ocorrência de um bloqueio atrioventricular significativo ($< 1\%$ /ano)^{7,12}. Outro argumento em favor do uso do marcapasso bicameral tem sido o fato de que 10%-20% dos pacientes que desenvolvem fibrilação atrial crônica podem necessitar de estimulação ventricular para a bradicardia¹⁹. Porém, nos casos em, que a DNS progride para fibrilação atrial crônica, a bradicardia atrial paroxística desaparece e a resposta ventricular pode ser adequadamente controlada por drogas que modulam a condução atrioventricular. Portanto, apenas alguns poucos pacientes com fibrilação atrial crônica precisam de marcapasso para bradicardia ventricular¹². Assim, se a estratégia do marcapasso DDD for escolhida para todos os portadores de DNS, apenas alguns poucos irão necessitar da estimulação ventricular, ao passo que a grande maioria, que não precisa da estimulação ventricular, terá de fato estimulação do ventrículo direito, podendo portanto sofrer o mesmo efeito prejudicial da estimulação ventricular, tal como relatado nos pacientes com marcapasso VVI¹².

A causa do efeito deletério do marcapasso ventricular é desconhecida, mas uma série de mecanismos podem ter participação em tal efeito. Tanto no DDD quanto no VVI, o padrão de contração ventricular é alterado, o que pode comprometer a função cardíaca²⁰⁻²⁶. Além disso, mudanças no fluxo sanguíneo do miocárdio causando isquemia funcional²⁰⁻²⁶, alteração na espessura do miocárdio esquerdo²⁷ e mudanças celulares do miocárdio^{28,29} já foram demonstradas.

Teoricamente, os efeitos indesejáveis da estimulação ventricular podem ser evitados através da programação de um intervalo AV longo nos marcapassos DDD para permitir que ocorra uma condução AV espontânea²². Porém, um intervalo AV excessivamente longo vai limitar a programação adequada do marcapasso e, além disso, há evidências recentes demonstrando que os marcapassos DDD assim programados não previnem a estimulação ventricular^{30, 31}, de tal forma que esta não parece ser uma solução efetiva.

Essas considerações indicam que o marcapasso DDD pode ser um tratamento menos favorável que o AAI para pacientes com DNS e condução atrio-ventricular normal. Porém, apenas um grande estudo

randomizado poderá resolver a questão. Tal estudo, envolvendo mais de 1000 pacientes está sendo planejado atualmente na Dinamarca e espera-se que a randomização seja iniciada em 1999. O objetivo principal será avaliar a mortalidade e os objetivos secundários serão verificar a incidência de fibrilação atrial, derrame cerebral, insuficiência cardíaca, qualidade de vida e custos.

Enquanto esperamos pelos resultados destes estudos em andamento, os conhecimentos atualmente disponíveis indicam que o marcapasso AAI(R), que preserva tanto o sincronismo AV quanto a sequência normal de estimulação ventricular, deveria ser usado em pacientes com DNS e condução AV normal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Bernstein A D. Parsonnet V. Survey of cardiac pacing and defibrillation in the United States in 1993. *Am J Cardiol* 1996; 78: 187-96.
- 2 Feruglio G A. Cardiac pacing in Europe in 1992: A new survey. In: A E Aubert, H. Ector, R Stroobandt, (eds): *Cardiac Pacing and Electrophysiology. A Bridge to the 21st Century*. Dordrecht, the Netherlands. Kluwer Academic Publishers, 1994, pp. 157-68.
- 3 Rosenqvist M. Brandt J. Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: Effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988; 116: 16-22.
- 4 Stangl K. Seitz K. Wirtzfeld A. et al. Differences between atrial single chamber pacing (AAI) and ventricular single chamber pacing (VVI) with respect to prognosis and antiarrhythmic effect in patients with sick sinus syndrome. *PACE* 1990; 13: 2080-5.
- 5 Santini M. Alexidou G. Ansalone G. et al. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 1990; 65: 729-35.
- 6 Sutton R. Kenny R A. The natural history of sick sinus syndrome. *PACE* 1986; 9: 1110-4.
- 7 Rosenqvist M. Obel I W. Atrial pacing and the risk for AV block: Is there a time for change in attitude? *PACE* 1989; 12: 97-101.
- 8 Sgarbossa E B. Pinski S L. Trohman R G. et al. Single chamber ventricular pacing is not associated with worsening heart failure in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1994; 73: 693-7.
- 9 Sgarbossa E B. Pinski S L. Maloney J D. et al. Chronic fibrillation and stroke in paced patients with sinus syndrome. Relevance of clinical characteristics and pacing modalities. *Circulation* 1993; 88: 1045-53.
- 10 Sgarbossa E B. Pinski S L. Maloney J D. The role of pacing modality in determining long-term survival in the sick sinus syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 359-65.
- 11 Andersen H R. Thuesen L. Bagger J P. et al. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994; 344: 1523-8.
- 12 Andersen H R. Nielsen J C. Thomsen P E. et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-6.
- 13 Nielsen J C. Andersen H R. Thomsen P E. et al. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single chamber atrial or ventricular pacing. *Circulation* 1998; 97: 987-95.
- 14 Andersen H R. Nielsen J C. Thomsen P E. et al. Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 1998; Submitted for publication.
- 15 Connolly S J. Kerr C. Gent M. et al. Dual-chamber versus ventricular pacing. Critical appraisal of current data. *Circulation* 1996; 94: 578-83.
- 16 Lamas G A. Pacemaker mode selection and survival: A plea to apply the principles of evidence based medicine to cardiac pacing practice. *Heart* 1997; 78: 218-20.
- 17 Lamas G A. Stanbler B. Mittelman R. et al. Clinical events following DDDR versus VVIR pacing: Results of prospective trial. (Abstract). *PACE* 1996; 19 (Part II): 619.
- 18 Charles R G. McComb J M. Systematic trial of pacing to prevent atrial fibrillation (STOP-AF). *Heart* 1997; 78: 224-5.
- 19 Markewitz A. Schad N. Hemmer W. et al. What is the most appropriate stimulation mode in patients with sinus node dysfunction? *PACE* 1986; 9: 1115-20.
- 20 Lee M A. Dae M W. Langberg J J. et al. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 225-32.
- 21 Bedotto J B. Grayburn P A. Black W H. et al. Alterations in left ventricular relaxation during atrioventricular pacing in humans. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 658-64.

- 22 Rosenqvist M. Isaaq K. Botvinick E H. et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991; 67: 148-56.
 - 23 Leclercq C. Gras D. Le Helloco A. et al. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995; 129: 1133-41.
 - 24 Amitzur G. Manor D. Pressman A. et al. Modulation of the arterial coronary blood flow by asynchronous activation with ventricular pacing. *PACE* 1995; 18: 697-710.
 - 25 Rosenqvist M. Bergfeldt L. Haga Y. et al. The effect of ventricular activation sequence on cardiac performance during pacing. *PACE* 1996; 19: 1279-86.
 - 26 Tse H. Lau C P. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 744-9.
 - 27 Prinzen F W. Cheriex E C. Delhaas R. et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: A study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J* 1995; 130: 1045-53.
 - 28 Adomian G E. Beazell J. Myofibrillar disarray produced in normal hearts by chronic electrical pacing. *Am Heart J* 1986; 112: 79-83.
 - 29 Karpawich P P. Justice C D. Cavitt D L. et al. Developmental sequelae of fixed-rate ventricular pacing in the immature canine heart: An electrophysiologic, hemodynamic, and histopathologic evaluation. *Am Heart J* 1990; 119: 1077-83.
 - 30 Sgarbossa E B. Pinski S L. Wilkoff B L. et al. Is programming a long AV delay effective in permitting spontaneous ventricular activation? (Abstract) *PACE* 1993; 16 (Part II): 872.
 - 31 Nielsen J C. Pedersen A K. Mortensen P T. et al. Programming a long AV delay does not prevent ventricular stimulation in patients with SSS and intact AV conduction. (Abstract) *PACE* 1997; 20: 1574.
-