

# Recuperação da função ventricular após ressincronização cardíaca em criança com cardiomiopatia induzida pelo marcapasso

## Ventricular function recovery after cardiac resynchronization in child with pacing-induced cardiomyopathy

Patrícia de Araújo Matias<sup>1,2</sup>, Francisca Tatiana Moreira Pereira<sup>1,2</sup>, Eduardo Arrais Rocha<sup>2</sup>, Fernando Antônio de Mesquita<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

### RESUMO

A cardiomiopatia induzida pelo marcapasso é uma cardiomiopatia que ocorre em pacientes expostos a estimulação ventricular direita, sendo definida pela piora da função sistólica do ventrículo esquerdo na ausência de outras etiologias possíveis, com ou sem evidência de insuficiência cardíaca. Sua incidência varia de 9% a 26%, dependendo da população estudada e do período de acompanhamento. Relata-se o caso de uma criança submetida a implante de marcapasso ventricular por bloqueio atrioventricular total, que evoluiu com disfunção ventricular grave e insuficiência cardíaca 14 meses após o implante. Após realização de terapia de ressincronização cardíaca, a criança evoluiu com melhora clínica e remodelamento reverso do ventrículo esquerdo.

**DESCRITORES:** Terapia de Ressincronização Cardíaca; Marcapasso Cardíaco Artificial; Bloqueio Atrioventricular.

### ABSTRACT

Pacing-induced cardiomyopathy is observed in patients exposed to right ventricular pacing and is defined as worsening of left ventricular systolic function in the absence of alternative causes, with or without clinical evidence of heart failure. Incidence ranges from 9% to 26%, depending on the study population and the length of follow-up. This is a case report of a child with univentricular pacemaker for total atrioventricular block that evolved into severe ventricular dysfunction and heart failure after implant. Cardiac resynchronization was performed and the child evolved with clinical improvement and reverse left ventricular remodeling.

**KEYWORDS:** Cardiac Resynchronization Therapy; Pacemaker, Artificial; Atrioventricular Block.

### INTRODUÇÃO

A estimulação ventricular direita crônica é responsável por piora hemodinâmica, alteração da perfusão miocárdica, desarranjo miofibrilar e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo<sup>1</sup>. Esses efeitos deletérios têm papel no desenvolvimento da cardiomiopatia induzida pelo marcapasso (CIMP). Essa afecção ocorre em pacientes expostos à estimulação ventricular direita e é definida pela piora da função sistólica do ventrículo esquerdo na ausência de outras etiologias possíveis, com ou sem evidência de insuficiência cardíaca.

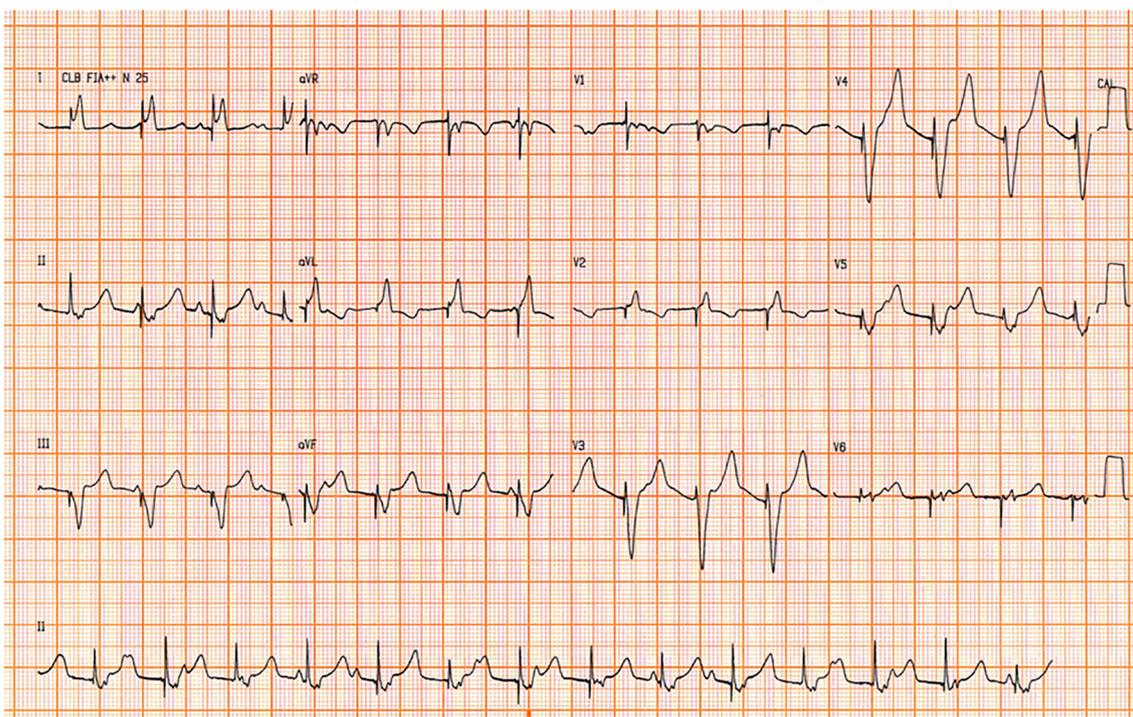
A incidência de CIMP varia de 9% a 26%, dependendo da população estudada e do período de acompanhamento<sup>2-5</sup>. É também associada a maior risco de fibrilação atrial, arritmias malignas, hospitalização por insuficiência cardíaca e morte. Os efeitos adversos da CIMP são primariamente atribuídos ao bloqueio de ramo esquerdo funcional e à dissincronia induzida pela estimulação ventricular direita, a qual gera contração antecipada do ventrículo direito em relação ao ventrículo esquerdo (dissincronia interventricular) e contração do septo antes da parede lateral (dissincronia intraventricular). Embora os fatores preditores do surgimento da cardiomiopatia ainda não

estejam totalmente esclarecidos, a ressincronização cardíaca tornou-se o tratamento de escolha para essa enfermidade.

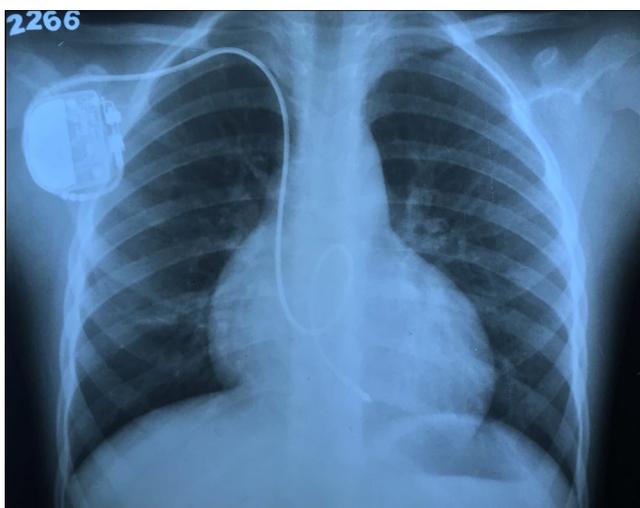
### RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, com 6 anos de idade, submetido, em agosto de 2014, a implante de marcapasso unicameral endocárdico por bloqueio atrioventricular total congênito sintomático (Figuras 1 e 2). Ecocardiograma prévio ao implante mostrou fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 67%, ventrículo esquerdo de 46 mm x 29 mm, átrio esquerdo de 27 mm, septo de 7 mm, *situs solitus*, drenagem venosa sistêmica e pulmonar normais, concordância atrioventricular e ventrículo-arterial, regurgitação mitral e tricúspide leve, com pressão sistólica da artéria pulmonar estimada em 25 mmHg, dilatação significativa do ventrículo esquerdo (Z escore +5,76) e leve do átrio esquerdo (Z escore +2,1), com função sistólica biventricular qualitativamente preservada.

Em outubro de 2015, o paciente foi internado com quadro de tosse, dispneia e edema generalizado, cujo início ocorreu uma semana antes. Foi realizado ecocardiograma, que mostrou significativa disfunção ventricular. Por persistência da tosse e



**Figura 1:** Eletrocardiograma de 12 derivações com estimulação ventricular unipolar por marcapasso unicameral ventricular. Observa-se bloqueio de ramo esquerdo induzido com complexo QRS de 150 ms.



**Figura 2:** Radiografia de tórax em posição pósterio-anterior com aumento de área cardíaca após implante de marcapasso unicameral ventricular.

infiltrado intersticial evidenciado em radiografia de tórax, foi iniciado tratamento medicamentoso para pneumonia atípica com azitromicina e diurético para insuficiência cardíaca. O paciente evoluiu com melhora clínica, sendo, então, transferido para hospital de referência em cardiologia pediátrica.

Nesse hospital, foi realizada nova ecocardiografia, que apresentou FEVE de 24%, ventrículo esquerdo de 61 mm x 54 mm, átrio esquerdo de 35 mm, septo de 6 mm com dilatação e significativa hipocinesia difusa do ventrículo esquerdo, e dilatação de átrio esquerdo, sem evidência de anormalidades congênitas. A ecocardiografia tissular confirmou a presença de dissincronia intraventricular e interventricular, sendo o

paciente submetido a *upgrade* do sistema para ressincronizador cardíaco epicárdico, com implante de cabo-eletrodo em átrio direito, ventrículo direito e ventrículo esquerdo (Figuras 3 e 4).

O paciente apresentou significativa melhora tanto clínica como ecocardiográfica. Ecocardiografia realizada cinco meses após o procedimento demonstrou considerável remodelamento reverso, com FEVE de 59%, ventrículo esquerdo de 42 mm x 29 mm, átrio esquerdo de 35 mm, e septo de 7 mm.

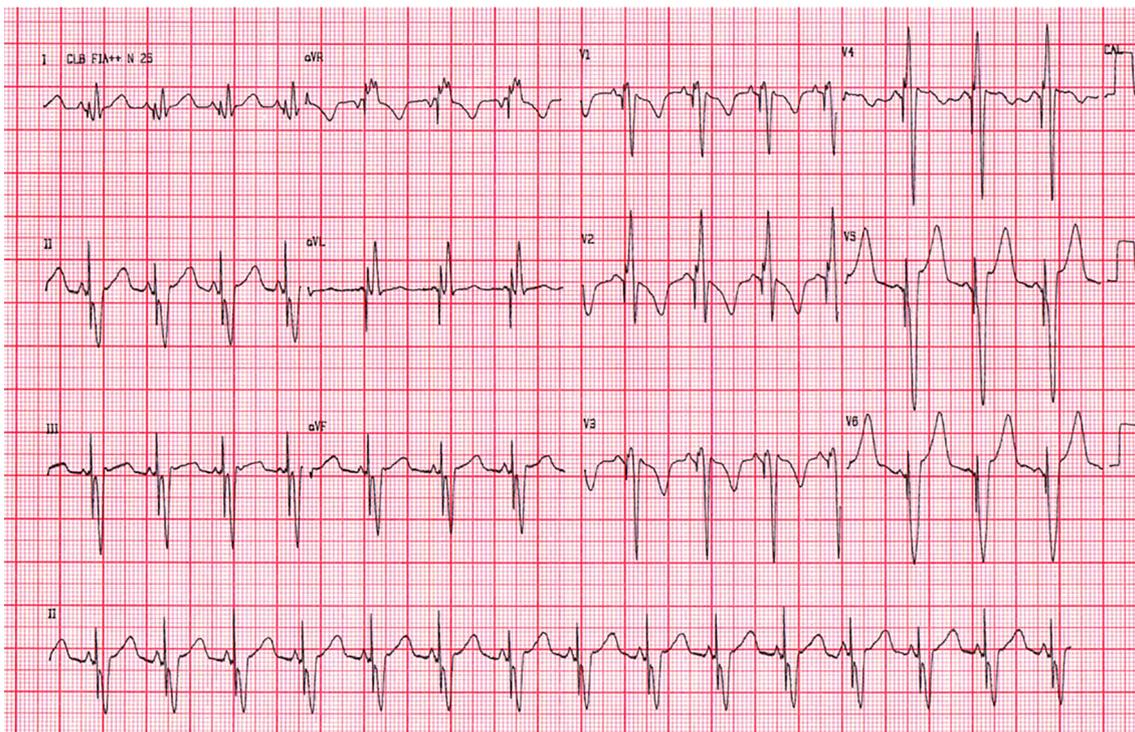
No acompanhamento ambulatorial, observou-se persistência de boa resposta à terapia de ressincronização cardíaca em ecocardiografia realizada em fevereiro de 2017, que demonstrou FEVE de 64% e cavidades cardíacas com dimensões e espessuras preservadas. Ademais, a criança manteve bom desenvolvimento pômulo-estatural.

A Tabela 1 apresenta, de forma resumida, os parâmetros do ecocardiograma inicial e de meses após implante de marcapasso ventricular e terapia de ressincronização cardíaca.

## DISCUSSÃO

Os prejuízos da estimulação não fisiológica do ventrículo direito na função ventricular são descritos desde a década de 1920. Estudos importantes, como *Mode Selection* (MOST), *Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator* (DAVID), *Multicenter automated defibrillator implantation trial II* (MADIT II), e *Danish AAIR/ DDDR trials*, documentaram a ocorrência de CIMP e os efeitos deletérios da estimulação ventricular direita desnecessária, com maior tendência a mortalidade, hospitalização por insuficiência cardíaca, aumento da incidência de fibrilação atrial e arritmias malignas<sup>6-9</sup>.

Nos estudos DAVID e MOST, observou-se que os pacientes com porcentual de estimulação do ventrículo direito > 40%



**Figura 3:** Eletrocardiograma de 12 derivações pós-implante de ressincronizador cardíaco epicárdico atrioventricular. Observam-se complexos QRS mais estreitos, comparativamente à estimulação ventricular convencional.



**Figura 4:** Radiografia de tórax em posição pósterio-anterior com normalização de área cardíaca após implante de ressincronizador cardíaco epicárdico.

apresentaram pior evolução<sup>6,7</sup>. Além disso, os dados do MOST revelaram aumento de 20% no risco de insuficiência cardíaca para cada acréscimo de 10% no percentual de estimulação

ventricular<sup>6</sup>. No entanto, em um estudo recente com 257 pacientes, Khurshid et al.<sup>5</sup> reportaram incidência de 19,5% de CIMP em pacientes com função ventricular basal normal. Entre os pacientes com porcentual de estimulação de 20-39%, 40-59%, 60-79% e 80-100%, a incidência de CIMP foi de 13%, 16,7%, 26,1% e 19,8%, respectivamente. O menor tempo para desenvolvimento de CIMP foi de 30 dias e o maior, de 8,4 anos. Considerando que 13% dos pacientes estimulados de 20% a 40% do tempo desenvolveram cardiomiopatia no acompanhamento em três anos, o limiar de 40% de estimulação como fator de risco para CIMP pode ser muito alto. Esse achado foi corroborado por Kiehl et al.<sup>10</sup> em um grupo de 823 pacientes com indicação de marcapasso por bloqueio atrioventricular total e com função ventricular preservada, dos quais 12,3% desenvolveram CIMP em um acompanhamento de  $4,3 \pm 3,9$  anos. Os pacientes com porcentual de estimulação de 20% a 39% (n = 23; 17,3%) tiveram taxas de CIMP semelhantes às daqueles com porcentual  $\geq 40\%$  (n = 611; 14,2%), quando comparados ao grupo com porcentual de estimulação  $< 20\%$  (n = 144; 4,2%).

Os primeiros relatos dos efeitos hemodinâmicos imediatos da estimulação do ventrículo esquerdo ou da estimulação simultânea dos ventrículos foram descritos há mais de três décadas. Entretanto, as aplicações clínicas da estimulação biventricular iniciaram-se na década de 1990 com Cazeau et al.<sup>11</sup>, na França, e Bakker et al.<sup>12</sup>, na Holanda, que descreveram os primeiros casos de implante de marcapassos atrioventriculares em pacientes com insuficiência cardíaca grave refratária, sem indicação de implante de marcapasso convencional. Desde então, a terapia biventricular ou terapia de ressincronização cardíaca, assim nomeada posteriormente, provou ser um dos mais notáveis avanços no tratamento da

**Tabela 1:** Parâmetros de ecocardiograma inicial e de meses após implante de marcapasso ventricular e terapia de ressincronização cardíaca.

	Inicial	14 meses após MP	5 meses após TRC	16 meses após TRC
FEVE, %	67	24	59	64
VSVE, mm	46	61	42	38
VDVE, mm	29	54	29	25
AE, mm	27	35	35	28

AE = átrio esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MP = marcapasso; TRC = terapia de ressincronização cardíaca; VDVE = volume diastólico do ventrículo esquerdo; VSVE = volume sistólico do ventrículo esquerdo.

insuficiência cardíaca, sendo atualmente nível de indicação I em pacientes com ritmo sinusal, FEVE < 35%, bloqueio de ramo esquerdo e insuficiência cardíaca classe funcional II, III ou IV da New York Heart Association (NYHA) ambulatorial com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica.

No Brasil, em meados do ano de 2000, já se questionava a dissincronia como indutor primário de cardiomiopatia, tanto em pacientes com insuficiência cardíaca e bloqueio de ramo como em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo induzido por estimulação cardíaca<sup>13</sup>. Alguns estudos<sup>13,14</sup> demonstraram reversibilidade completa da disfunção ventricular esquerda e do remodelamento cardíaco após implante de marcapasso multissítio, corroborando essa hipótese. Esses casos são denominados hiper-respondedores à terapia de ressincronização. Pacientes com grandes áreas de fibrose, infartos extensos prévios, doença cardíaca avançada e outras causas secundárias de cardiomiopatia, como a valvular e a chagásica, podem não apresentar respostas hemodinâmicas tão favoráveis como as descritas<sup>15</sup>.

Aproximadamente 8% a 15% dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada têm marcapasso implantado por bradicardia sintomática. Esses pacientes apresentam risco aumentado de mortalidade e necessidade de transplante em decorrência da disfunção miocárdica progressiva. Em uma série, o risco em 12 meses foi de 49% vs. 15% em pacientes sem marcapasso. Essa diferença decorre, em parte, da dissincronia mecânica gerada pela estimulação ventricular direita. O benefício obtido a longo prazo por esses pacientes com o *upgrade* desses dispositivos para terapia de ressincronização e com o acréscimo de um cabo-eletrodo ventricular esquerdo já foi demonstrado em alguns estudos.

Dados iniciais de pacientes com disfunção ventricular grave revelam que a ablação da junção atrioventricular para controle de frequência de fibrilação atrial e a estimulação ventricular direita crônica têm demonstrado benefício significativo da otimização da estimulação ventricular direita para biventricular. Além disso, estudos demonstram que pacientes com indicação clássica de marcapasso podem se beneficiar do implante profilático de um sistema de ressincronização cardíaca. Em particular, essa medida é mais útil em pacientes com disfunção ventricular esquerda que necessitam de marcapasso convencional e que não preenchem outros critérios para terapia de ressincronização.

O estudo *Homburg Biventricular Pacing Evaluation* (HOBIPACE)<sup>16</sup> foi o primeiro estudo prospectivo, randomizado, controlado e cruzado a comparar estimulação biventricular à estimulação convencional em pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo e indicação de terapia antibradicardia do ventrículo. Foram incluídos 30 pacientes com indicação

de estimulação ventricular, disfunção de ventrículo esquerdo definida por diâmetro diastólico final  $\geq 60$  mm e FEVE  $\leq 40\%$  submetidos a três meses de estimulação convencional e três meses de estimulação biventricular. A terapia de ressincronização reduziu os volumes sistólico (-16,9%;  $P < 0,001$ ) e diastólico final do ventrículo esquerdo (-9%;  $P = 0,022$ ), os níveis de NT-proBNP (-31%;  $P < 0,022$ ), e o escore de qualidade de vida em insuficiência cardíaca de Minnesota (-18,9%;  $P = 0,01$ ). A FEVE (+22,1%) e o pico do consumo de oxigênio (+12%) foram maiores com a estimulação biventricular. Os benefícios da estimulação biventricular foram semelhantes em pacientes com ( $n = 9$ ) ou sem ( $n = 21$ ) fibrilação atrial. A função do ventrículo direito não foi afetada pela estimulação biventricular.

O *Conventional versus Multisite pacing for Bradyarrhythmia Therapy* (COMBAT)<sup>17</sup>, um estudo brasileiro, prospectivo, multicêntrico, randomizado, cruzado e cego, comparou a terapia de ressincronização cardíaca atrioventricular (TABiV) com a estimulação atrioventricular convencional (TAVC) em pacientes com insuficiência cardíaca e indicação de marcapasso por bradiarritmias. Foram randomizados 60 pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II-IV da NYHA, FEVE  $\leq 40\%$ , bloqueio atrioventricular e indicação de implante de marcapasso. Todos os pacientes foram submetidos a implante de um sistema atrioventricular e, em seguida, foram randomizados para receber, sucessivamente, TAVC-TABiV-TAVC (grupo A) e TABiV-TAVC-TABiV (grupo B), com avaliação ao final de cada período cruzado de três meses. Os objetivos primários foram avaliar a qualidade de vida e a classe funcional. Os objetivos secundários foram os parâmetros ecocardiográficos, o teste de caminhada de seis minutos e o consumo máximo de oxigênio. Após o período de acompanhamento (média de 10,7 meses), foi observada melhora significativa da classe funcional e da qualidade de vida proporcionada pela TABiV. Também foram observadas diferenças na capacidade de exercício entre as duas modalidades terapêuticas.

O estudo *Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block* (BLOCK HF)<sup>18</sup> foi desenhado para avaliar os benefícios da estimulação biventricular comparativamente à estimulação convencional em portadores de disfunção ventricular (FEVE < 50%), bloqueio atrioventricular com indicação de estimulação cardíaca artificial e classe funcional I, II e III da NYHA. O desfecho primário proposto foi mortalidade por qualquer causa, descompensação cardíaca com necessidade de terapia endovenosa ou acréscimo de 15% ou mais no volume sistólico final do ventrículo esquerdo. No total, 691 pacientes foram randomizados em dois grupos: estimulação convencional (342 pacientes) e estimulação biventricular (349 pacientes). O desfecho primário ocorreu em 190 dos 342 pacientes (55,6%) do grupo estimulação

convencional e em 160 dos 349 pacientes (45,8%) do grupo estimulação biventricular. O resultado foi estatisticamente significativo. Complicações decorrentes do implante do cabo-eletrodo do ventrículo esquerdo ocorreram em 6,4% dos pacientes.

No decorrer dos anos, estudou-se a possibilidade da estimulação do ventrículo direito crônica em diferentes localizações como opção para prevenção da CIMP; no entanto, ainda permanece controverso se a estimulação não apical do ventrículo direito seria mais benéfica a longo prazo. O último estudo randomizado, prospectivo e controlado, que incluiu 240 pacientes, demonstrou não haver diferença consistente entre estimulação apical e estimulação não apical do ventrículo direito em pacientes com alto grau de bloqueio atrioventricular e função ventricular esquerda preservada em um acompanhamento de dois anos<sup>19</sup>.

## CONCLUSÃO

No caso relatado, observou-se dilatação de câmaras esquerdas com consequente clínica de insuficiência cardíaca após 14 meses do implante de marcapasso e melhora significativa após *upgrade* para sistema atrioventricular. Ao final deste estudo, a criança estava em classe funcional I da NYHA e com bom desenvolvimento pâncreo-estatural. Isso nos faz questionar se pacientes jovens com bloqueio atrioventricular total e indicação de estimulação do ventrículo direito por décadas já não seriam candidatas a um sistema de estimulação biventricular, a fim de se evitar evolução para disfunção do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca.

## REFERÊNCIAS

- Guglin M, Barold SS. The role of biventricular pacing in the prevention and therapy of pacemaker-induced cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015;20(3):224-39. DOI: 10.1111/anec.12245.
- Chen L, Hodge D, Jahangir A, et al. Preserved left ventricular ejection fraction following atrioventricular junction ablation and pacing for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(1):19-27. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.00994.x.
- Dreger H, Maethner K, Bondke H, Baumann G, Melzer C. Pacing-induced cardiomyopathy in patients with right ventricular stimulation for >15 years. *Europace.* 2012;14(2):238-42. DOI: 10.1093/europace/eur258.
- Zhang XH, Chen H, Siu CW, et al. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(2):136-41. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.01014.x.
- Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11(9):1619-25. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.05.040.
- Herweg B, Singh R, Barold SS. Cardiac resynchronization therapy is appropriate for all patients requiring chronic right ventricular pacing: the pro perspective. *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7(3):433-44. DOI: 10.1016/j.ccep.2015.05.013.
- Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al.; MODe Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation.* 2003;107(23):2932-7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072769.17295.B1.
- Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al.; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288(24):3115-23.
- Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al.; MADIT II Investigators. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(4):359-65. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2005.50038.x.
- Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm.* 2016;13(12):2272-8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.09.027.
- Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(11 Pt 2):1974-9.
- Bakker P, Meijburg H, de Vries JW, et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol.* 2000;4(2):395-404.
- Rocha EA, Pereira FTM, Abreu JS, et al. Assincronia como causa primária de miocardiopatia: uma relação de causa e efeito. *Relampa.* 2008;21(3):178-88.
- Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V, Etienne Y, Blanc JJ. Cardiac resynchronization therapy: "nonresponder" and "hyperresponders". *Heart Rhythm.* 2008;5(2):193-7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.09.023.
- Rocha EA, Pereira FTM, Quidute ARP, et al. Who are the super-responders to cardiac resynchronization therapy? *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 2017;30(1):61-9. DOI: 10.5935/2359-4802.20170020.
- Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1927-37. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.056.
- Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail.* 2010;16(4):293-300. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.12.008.
- Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al.; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1585-93. DOI: 10.1056/NEJMoa1210356.
- Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, et al.; Protect-Pace trial investigators. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. *Eur Heart J.* 2015;36(14):856-62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu304.