



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

TÂNIA CAROLINA JESUS MADEIRA

***PERDA DE TRACKING DURANTE A PROVA DE
ESFORÇO CARDIOPULMONAR – FACTORES
PREDITORES E IMPACTO CLÍNICO***

ARTIGO CIENTIFICO

ÁREA CIENTIFICA DE CARDIOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR LINO MANUEL MARTINS GONÇALVES
DR. RUI MIGUEL TERENAS LANÇA BAPTISTA**

Março/2015

**PERDA DE TRACKING DURANTE A PROVA DE ESFORÇO
CARDIOPULMONAR – FACTORES PREDITORES E IMPACTO
CLÍNICO**

Madeira T; Baptista R; Gonçalves L.

Trabalho final de 6º ano apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre no âmbito do Ciclo de Estudos de Mestrado Integrado em Medicina, realizado sob a orientação científica do Professor Doutor Lino Gonçalves e co-orientação do Dr. Rui Baptista.

Email: tania.carolina.madeira@gmail.com

Conteúdo

Conteúdo	3
Resumo	4
Palavras Chave	5
Abstract	6
Keywords	7
Abreviaturas	8
Introdução	9
Materiais e métodos	11
Resultados	14
Discussão	25
Agradecimentos	30
Referências bibliográficas	31

Resumo

Introdução: A terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) diminui a morbi-mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca com depressão moderada a severa da função sistólica global e dessincronia ventricular. Apesar da maioria dos doentes apresentar uma melhoria clínica e hemodinâmica, cerca de 30% são considerados *non-responders*. O objectivo desta terapêutica é alcançar uma taxa de *pacing* biventricular próxima dos 100%, de forma a obter o máximo benefício na redução das hospitalizações e aumento da sobrevida. A perda de *tracking* pode ser transitória e despoletada por diversos factores, entre os quais o esforço físico.

Objectivos: i) determinar a proporção de doentes com TRC implantado que perdem o *tracking* durante a prova de esforço cardiopulmonar (PECP); ii) identificar factores clínicos, electrocardiográficos e ecocardiográficos preditores deste evento; iii) avaliar o impacto da perda de *tracking* na taxa de resposta à TRC, transplantação e mortalidade.

Métodos: Estudo retrospectivo com setenta e nove doentes com TRC implantado submetidos a PECP entre 2005 e 2014. A perda *tracking* durante a PECP foi detectada pela perda de *spikes* ventriculares e alargamento dos complexos QRS, no electrocardiograma. Os doentes foram divididos em dois grupos – com perda de *tracking* e sem perda de *tracking*. Foram comparados relativamente às características clínicas, electrocardiográficas e ecocardiográficas, taxa de resposta à TRC, taxa de transplantação e mortalidade. Um aumento de ≥ 1 classe de NYHA definiu *responders* clínicos; e um aumento da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 15\%$ definiu *responders* de acordo com a FEVE; uma diminuição do volume telessistólico do ventrículo esquerdo (VTSVE) $\geq 15\%$ definiu *responders* na remodelagem ventricular.

Resultados: Cerca de 25% dos doentes perderam o *tracking* durante a PECP, quando atingiram uma frequência cardíaca média de 110 ± 28 batimentos/minuto. Quando comparados os dois grupos de estudo, a perda de *tracking* foi mais frequente em doentes mais jovens (59 ± 9 vs 64 ± 9 , $p= 0,034$), do sexo masculino (85% vs 67%, $p=0,026$), com status ex-fumador/fumador (65% vs 30%, $p= 0,006$) e sem bloqueio completo de ramo esquerdo prévio à implantação da TRC (82% vs 90%, $p=0,017$). Em análise multivariada, apenas o VTSVE prévio à implantação da TRC se mostrou capaz de prever a perda de *tracking* ($p=0,015$). A percentagem de doentes com perda de *tracking* e *non-responders* clínicos, pela fracção de ejeção do ventrículo esquerdo e pela remodelagem ventricular foi respectivamente 27%, 67% e 91%. No entanto, apenas a taxa de *responders* pela remodelagem foi significativamente diferente entre os doentes com e sem perda de *tracking* (9% vs 44%, $p=0,046$). A taxa de mortalidade e de transplantação foi ligeiramente superior nos doentes com perda de *tracking* (respectivamente 16% vs 9% $p=0,367$ e 26% vs 17% $p=0,347$).

Conclusão: A perda de *tracking* durante a PECP ocorre em 25% dos doentes. Um VTSVE prévio à implantação da TRC menor foi capaz de prever a perda de *tracking*. O impacto da perda de *tracking* na taxa de resposta pela remodelagem foi significativo. Não se registou um aumento significativo da taxa de transplantação e mortalidade entre os doentes com perda de *tracking* durante a PECP.

Palavras chave

Insuficiência cardíaca; terapêutica de ressincronização cardíaca; *non-responders*; prova de esforço cardiopulmonar; perda de *tracking*; factores preditores de perda de *tracking*.

Abstract

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) decreases morbi-mortality in patients with systolic heart failure and ventricular dyssynchrony. Despite most patients present clinical and hemodynamic improvement, about 30% are considered non-responders. The treatment goal is to achieve a rate of biventricular pacing close to 100% to obtain the maximum benefit in the hospitalization decrease and in the survival increase. The loss of tracking can be transient and triggered by several factors, including the physical effort.

Objectives: i) evaluate the proportion of patients under CRT with tracking loss during cardiopulmonary exercise testing (CPX); ii) identify clinical, electrocardiographic and echocardiographic predictors of this event; iii) assess the impact of tracking loss on CRT response rate, transplantation and mortality.

Methods: Seventy-nine patients who underwent CRT and CPX between 2005 and 2014 were retrospectively studied. During exercise testing, tracking loss was defined as loss of ventricular spikes and modification in QRS complexes morphology. Patients were divided in two groups: tracking loss and no tracking loss. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic parameters, response rate to CRT, transplantation and mortality rate were compared. An improvement of one NYHA class defined clinical responders; a 25% improvement in left ventricular ejection fraction (LVEF) identified responders according to left ventricle systolic function; and a 15% decrease in left ventricular end-systolic volume (LVESV) defined remodeling responders.

Results: During CPX, 25% patients lost tracking, when an heart rate of 110 ± 28 beats/minute was achieved. Tracking loss was more frequent in younger patients (59 ± 9 vs 64 ± 9 , $p=0.034$), male gender (85% vs 67%, $p=0.026$), status ex-smoker/smoker (65% vs 30%, $p=0.006$) and in patients without left bundle branch block prior to CRT implantation (82% vs 90%, $p=0.017$). In multivariate analysis, a smaller LVESV prior to CRT implantation was a predictor of tracking loss during CPX ($p=0.015$). 27% of patients without clinical response, 67% without increase in LVEF and 91% without decrease in LVESV lost ventricular tracking during CPX. However, only the rate of responders according to remodeling definition was significantly different between patients with and without tracking loss (9% vs 44%, $p=0.046$). The mortality and transplantation rate was slightly higher in patients with loss of tracking (respectively 16% vs 9% $p=0.367$ and 26% vs 17% $p=0.347$).

Conclusion: During CPX, tracking loss occurred in 25% of patients. Only smaller LVESV prior to CRT implantation was able to predict the tracking loss. The impact of tracking loss in response rate defined by remodeling criteria was significant. The transplantation and mortality rate were not significantly different between two groups, although it was slightly higher in the group of patients with tracking loss.

Keywords

Heart failure; cardiac resynchronization therapy; non-responders; cardiopulmonary exercise test; tracking loss; predictors of tracking loss.

Lista de Abreviaturas

ARA: Antagonista do receptor da angiotensina

BAV: Bloqueio aurículo-ventricular

BCRD: Bloqueio completo de ramo direito

BNP: Peptídeo natriurético tipo B

CDI: Cardio-desfibrilhador implantável

DAC: Doença arterial coronária

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica

DRC: Doença renal crónica

EAM: Enfarte agudo do miocárdio

ESC: Sociedade Europeia de Cardiologia

FA: Fibrilhação auricular

FC: Frequência cardíaca

FEVE: Fracção de ejeção ventricular esquerda

HTA: Hipertensão arterial

IC: Insuficiência cardíaca

IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IMC: Índice de massa corporal

LBBB: Bloqueio completo de ramo esquerdo

NYHA: Classe funcional da *New York Heart Association*

PECP: Prova de esforço cardiopulmonar

SAOS: Síndrome da apneia obstrutiva do sono

SCA: Síndrome coronário agudo

TRC: Terapêutica de ressincronização cardíaca

VTDVE: Volume telediastólico ventricular esquerdo

VTSVE: Volume telessistólico ventricular esquerdo

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) permanece um dos mais importantes problemas de saúde pública na medicina contemporânea. Nos países desenvolvidos, aproximadamente 1-2% da população adulta tem IC, sendo que esta prevalência aumenta abruptamente com a idade, atingindo os 10% na população com idade igual ou superior a 70 anos.[1] As previsões são alarmantes e apontam para um aumento da prevalência de 50 -75% até 2030.[2]

Esta patologia associa-se a um prognóstico reservado, com elevados níveis de morbimortalidade. Apesar dos notáveis avanços no tratamento da IC, estima-se que dois terços dos doentes com IC são internados em média duas vezes por ano e que, após o diagnóstico, a taxa de sobrevida aos 5 e 10 anos é de respectivamente 50% e 10%.[2][3]

A introdução da Terapêutica de Ressincronização Cardíaca (TRC) nos algoritmos de tratamento da IC permitiu melhorar a qualidade de vida e sobrevida dos doentes para os quais as opções farmacológicas estavam esgotadas.[1] Actualmente, a TRC é recomendada para doentes com IC em classe funcional *NYHA* ≥ 2 , em ritmo sinusal, com uma duração do complexo QRS ≥ 120 ms, bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE) e fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$, apesar de terapêutica médica otimizada (indicação de classe I, nível de evidência A).[4] A implantação deste tipo de dispositivos a doentes que não reúnem os referidos critérios não é consensual.[4]

Múltiplos ensaios clínicos demonstraram o impacto positivo da TRC na redução da classe funcional, melhoria da qualidade de vida, aumento da performance física e diminuição da taxa de internamento por IC descompensada e da mortalidade.[5] Os benefícios clínicos e hemodinâmicos advêm do restabelecimento da sincronia auriculo-ventricular, intra e interventricular; da reversão da remodelagem ventricular; e do conseqüente aumento da FEVE e da diminuição do grau de insuficiência mitral.[4]

Contudo, a resposta a esta terapêutica não é homogénea, sendo que um terço dos doentes são considerados “*non-responders*”.[4] Certamente, a solução para aumentar esta taxa de resposta passará por uma melhor percepção dos factores que permitam prever a resposta à TRC. O objectivo da TRC é atingir uma percentagem de *pacing* biventricular próxima dos 100%, uma vez que o benefício na redução do número de internamentos e o aumento da sobrevida serão tanto maiores quanto mais próximo se estiver desta meta.[4] No entanto, sabe-se que a perda de *pacing* pode ser transitória e despoletada por diversos factores, entre os quais o esforço físico.[6] A prova de esforço cardiopulmonar (PECP), habitualmente utilizada para avaliar a capacidade funcional dos doentes com IC, é um método reprodutível e fiável para avaliar a resposta da TRC durante o esforço.

Estudos recentes demonstram que a dissincronia ventricular induzida pelo esforço em doentes portadores de TRC se associa a um aumento da classe funcional, agravamento da insuficiência mitral e diminuição da performance física, podendo condicionar um menor benefício global da implantação destes dispositivos em doentes com IC.[6]

Este estudo tem por objectivos (i) identificar a proporção de doentes portadores de TRC que sofrem perda de *tracking* durante o esforço físico realizado durante uma PECP; (ii) determinar os factores clínicos, electrocardiográficos e ecocardiográficos capazes de prever este evento e (iii) avaliar o impacto da perda de *tracking* durante a PECP na resposta clínica à TRC.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo, realizado num único centro, que incluiu 79 doentes com IC tratados com TRC e submetidos a PECP entre 2005 e 2014.

Em todos os casos foi analisada a PECP mais recente que constava no processo clínico.

Para todos os casos identificados foram analisados os seguintes parâmetros:

- **Demografia:** idade; sexo; e índice de massa corporal (IMC).
- **Factores de risco cardiovascular:** hipertensão arterial (HTA); diabetes *mellitus* (DM); dislipidémia; obesidade; doença arterial coronária (DAC); antecedentes de síndrome coronária aguda (SCA); doença renal crónica (DRC); hiperuricémia; doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC); síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS); e *status* fumador/ex-fumador.
- **Medicação actual:** inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA); antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA); beta-bloqueante; bloqueador dos canais de cálcio (BCC); espironolactona; furosemida; amiodarona e digoxina.
- **Etiologia da IC:** isquémica; valvular; etílica; congénita; pós-parto; multifactorial; e idiopática.
- **Tempo decorrido desde a implantação da TRC.**
- **Presença ou ausência de cardio-desfibrilhador implantável (CDI).**
- **Características clínicas antes e após a implantação do TRC:** classe funcional da *NYHA* (I-IV).
- **Variáveis electrocardiográficas antes e após a TRC:** intervalo PQ e duração do QRS; alterações de ritmo antes da TRC (fibrilação auricular (FA) paroxística, FA permanente, bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE), bloqueio completo de ramo direito (BCRD) e outras).

- **Variáveis ecocardiográficas antes e após a TRC:** FEVE; volume telediastólico ventricular esquerdo (VTDVE); volume telessistólico ventricular esquerdo (VTSVE); e insuficiência mitral (I - ligeira; II/III - moderada e IV - severa).
- **Variáveis da PECP após TRC:** frequência cardíaca (FC) basal e máxima; pico de consumo de oxigénio (VO_2); perda de *tracking*; e FC de perda de *tracking*.
- **Seguimento após TRC:** transplantação cardíaca e mortalidade.

Definição de perda de *tracking*

A perda de *tracking* foi definida pela perda de *spikes* ventriculares e alargamento dos complexos QRS, no electrocardiograma obtido durante a PECP, como no estudo de Leclercq *et al* [7].

Definição de *responder*

Na literatura não existe uma definição de respondedor universal. [8] Neste estudo foram utilizados os critérios de resposta à TRC do estudo de António *et al*. [9] Para avaliar o impacto da perda de *tracking* durante a PECP foram determinadas três tipos de respostas definidas por:

- ***Responders* clínicos** – diminuição de pelo menos uma classe *NYHA*. [9]
- ***Responders* pela FEVE** – aumento de pelo menos 25% na FEVE.[9]
- ***Responders* pela remodelagem ventricular** – redução de pelo menos 15% do VTSVE.[9]

Foram avaliadas e comparadas as variáveis demográficas da população de estudo. Analisaram-se os diversos parâmetros da PECP e dividiram-se os doentes em dois grupos consoante a presença de perda de *tracking* durante o esforço. Pesquisaram-se

factores clínicos, electrocardiográficos e ecocardiográficos capazes de prever este evento. Determinou-se o impacto da perda de *tracking* na taxa de resposta à TRC, transplantação e mortalidade.

Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com a sua normalidade. As variáveis categóricas são apresentadas em frequência absoluta e em percentagem. Foi utilizado o teste T de Student para amostras independentes para comparação entre grupos. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo.

Fez-se uma regressão logística binária para determinar quais os factores preditores da perda de *tracking*. Os factores com p inferior 0,05 foram considerados significativos. Os testes estatísticos foram realizados com a versão 20 do programa SPSS (SPSS Inc, Chicago IL).

Resultados

CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

A população deste estudo foi constituída por 79 doentes com IC portadores de TRC. As características desta amostra encontram-se resumidas na tabela 1.

A idade média foi de 62 ± 9 anos, sendo que 67% dos doentes eram do sexo masculino. Os factores de risco cardiovascular mais frequentemente identificados foram a HTA, a dislipidémia e a hiperuricémia. Em cerca de 66% da população estavam presentes pelo menos três factores de risco. O IMC médio da população foi de 26 ± 6 kg.m⁻². Cerca de 23% dos doentes eram obesos e 45% tinham pré-obesidade.

No que concerne a etiologia da IC, 33% dos doentes apresentavam cardiopatia isquémica e os restantes 67% cardiopatia não isquémica.

Relativamente ao ritmo, antes da implantação do *pacemaker* biventricular constatou-se que 62% estavam em ritmo sinusal, sendo que 36% tinham FA permanente ou paroxística. A maioria dos doentes tinha BCRE prévio à TRC (82%). Verificou-se que 81% da população do estudo estava sob terapêutica médica otimizada, ou seja, medicada com bloqueador beta, IECA/ARA e espironolactona. Todos os doentes tinham implantado CDI concomitantemente.

O tempo mediano decorrido entre a implantação do TRC e a realização da PECP foi de 76 meses (38-101).

Tabela 1- Características gerais da população em estudo

Idade (anos)	63 ± 9
Sexo Masculino	67%
Factores de Risco Cardiovascular	
HTA	73%
DM	34%
Dislipidemia	65%
Obesidade	23%
DAC	34%
Antecedentes de SCA	32%
IRC	30%
Hiperuricemia	42%
DPOC	8%
SAOS	10%
Fumador/Ex-fumador	39%
Etiologia da IC	
Isquêmica	33%
Valvular	5%
Congênita	3%
Alcoólica	6%
Pós-parto	1%
Multifactorial	3%
Idiopática	49%
Ritmo antes da TRC	
Sinusal	62%
FA paroxística	16%
FA permanente	21%
Distúrbios da condução antes da TRC	
BCRE	82%
BCRD	3%
Perturbação inespecífica da condução intraventricular	16%
Tempo TRC (meses)	76 + (38-101)
Medicação	
Beta-bloqueante	91%
BCC	6%
IECA	75%
ARA	20%
Espironolactona	95%
Furosemida	95%
Amiodarona	34%
Digoxina	73%

HTA – hipertensão arterial; DM – diabetes *mellitus*; DAC – doenças arterial coronária; SCA – síndrome coronária aguda; IRC – insuficiência renal crônica; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; SAOS – síndrome da apneia obstrutiva do sono; IC – insuficiência cardíaca; TRC – terapêutica de ressincronização cardíaca; FA – fibrilação auricular; BCRE – bloqueio completo de ramo esquerdo; BCRD – bloqueio completo de ramo direito; BCC – bloqueador dos canais de cálcio; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina II; ARA – antagonista do receptor da angiotensina II.

EFEITOS DA TERAPÊUTICA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

Foram comparadas as características clínicas, electrocardiográficas e ecocardiográficas dos doentes antes e após a implantação do TRC (Tabela 2).

Tabela 2 - Efeitos da terapêutica de ressincronização cardíaca

	Antes da TRC	Depois da TRC	p
Classe funcional NYHA			
I	6%	4%	<0,001
II	1%	57%	
III	63%	21%	
IV	30%	18%	
Duração QRS (ms)	139 ± 40	130 ± 41	0,271
Duração PQ (ms)	158 ± 43	134 ± 32	0,006
FEVE (%)	23 ± 8	29 ± 11	<0,001
VTDVE (mL)	301 ± 90	281 ± 119	0,012
VTSVE (mL)	209 ± 72	207 ± 119	0,735
Insuficiência mitral			
Ausente	5%	6%	0,251
I	28%	41%	
II	26%	25%	
III	23%	13%	
IV	19%	16%	

NYHA – classe funcional da New York Heart Association; FEVE – fracção de ejeção ventricular esquerda; VTDVE – volume telediastólico ventricular esquerdo; VTSVE – volume telessistólico ventricular esquerdo.

Com a TRC verificou-se uma melhoria significativa ($p < 0,001$) da classe funcional NYHA. Cerca de 21,9% dos doentes mantiveram-se na mesma classe NYHA e em 12,5% houve agravamento clínico.

Relativamente, às características electrocardiográficas não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa relativamente à duração do QRS ($p = 0,271$) antes e após a TRC. No entanto, a média da duração do intervalo PQ prévia a esta terapêutica foi significativamente maior ($p = 0,005$).

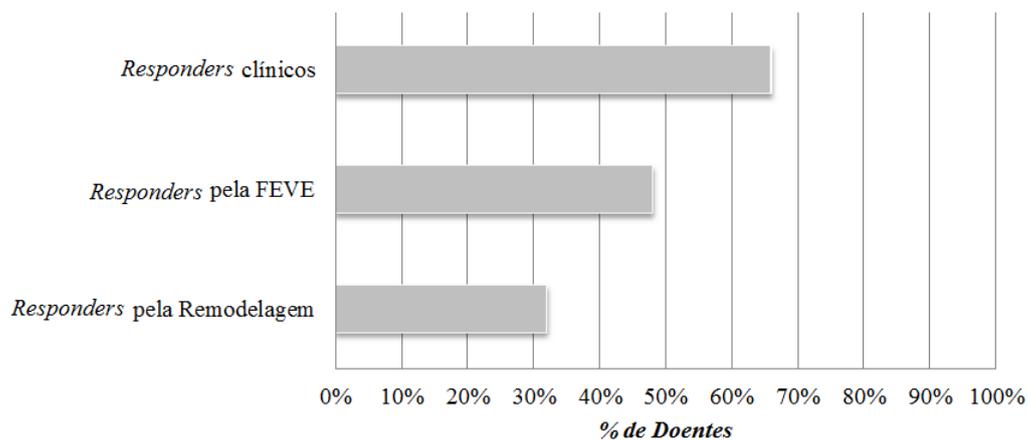
Hemodinamicamente, houve um aumento significativo do FEV ($p < 0,001$) e uma diminuição significativa do VTDVE ($p = 0,012$) e apenas ligeira do VTSVE (0,735) após a

TRC. Registrou-se uma melhoria do grau de insuficiência mitral após a TRC, mas não estatisticamente significativa ($p=0,251$)

TAXA DE RESPOSTA À TERAPÊUTICA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

De acordo com os critérios anteriormente estabelecidos, cerca de 66% dos doentes da amostra foram considerados *responders* clínicos, cerca de metade (48%) apresentaram resposta pela FEVE e 32% pela remodelagem do ventrículo esquerdo (figura 1).

Figura 1 - Doentes *responders*



PROVA DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR

Todos os doentes realizaram a PECP de acordo com o protocolo de *Naughton*, sendo que a duração média da prova foi de $12:15 \pm 4:16$ minutos. Como esperado, durante o esforço, verificou-se um aumento da FC média. Cerca de 25% dos doentes perderam o *tracking* quando atingiram uma FC média de $110 \pm 28 \text{ min}^{-1}$. O pico de VO_2 médio foi de $17 \pm 6 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. As variáveis avaliadas durante a PECP estão resumidas na tabela 3.

Tabela 3 - Características PECP após a implantação do TRC

Duração (minutos)	12:15 ± 4:16
Frequência cardíaca (batimentos/min)	
Basal	74 ± 13
Máxima	117 ± 25
Doentes que perdem tracking (%)	25%
Frequência cardíaca perda tracking (batimentos/min)	110 ± 28
Pico de VO2 (ml/kg/min)	17 ± 6

VO2 – volume de oxigénio

CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DOENTES COM PERDA DE *TRACKING*

Os doentes foram divididos em dois grupos – com perda de *tracking* durante o esforço e sem perda de *tracking* durante o esforço – cujas características se encontram listadas na tabela 4. No primeiro grupo, verificou-se que a idade média era significativamente inferior (59 ± 9 vs. 64 ± 9 anos, $p=0,035$). De acordo com o género, verificaram-se diferenças significativas, sendo que o grupo de doentes em que ocorreu perda de *tracking* era maioritariamente constituído por indivíduos do sexo masculino (85%) ($p=0,026$).

A prevalência de factores de risco cardiovasculares não foi significativamente diferente entre os dois grupos, com a excepção do tabagismo ($p=0,006$). Cerca de 65% dos doentes era fumador/ex-fumador no grupo de doentes com perda de *tracking*, enquanto que no grupo sem perda de *tracking* era de 30%.

A etiologia da IC foi semelhante nos dois grupos. A incidência de IC isquémica no grupo com perda de *tracking* e sem perda foi, respectivamente, de 40% e 31% ($p=0,292$).

A classe funcional *NYHA* foi idêntica nos dois grupos ($p=0,247$). No entanto, registou-se um maior número de doentes em classe funcional *NYHA* I no grupo com perda de *tracking* (19% vs 0%). A percentagem de doentes em classe funcional *NYHA* III foi superior no grupo de doentes sem perda de *tracking* (13% vs 23%).

Electrocardiograficamente a duração do complexo QRS e intervalo PQ foi semelhante nos dois grupos (respectivamente 129 ± 38 vs 130 ± 43 msec, $p=0,908$; 143 ± 35 vs 130 ± 31 msec, $p=0,229$).

Relativamente, aos dados ecocardiográficos, a FEVE foi similar nos dois grupos de doentes (28 ± 11 vs 29 ± 11 , $p=0,773$). Os VTDVE e VTSVE foram ligeiramente superiores no grupo de doentes com perda de *tracking*, embora sem uma diferença estatisticamente significativa (respectivamente $p=0,593$ e $p=0,734$). No entanto, é de referir que os doentes com perda de *tracking* apresentavam VTDVE e VTSVE prévios à implantação da TRC significativamente superiores aos dos doentes sem perda de *tracking* (respectivamente 256 ± 90 vs 317 ± 85 , $p=0,050$ e 160 ± 57 vs 227 ± 68 , $p=0,007$). A gravidade da insuficiência mitral não diferiu entre os dois grupos de estudo ($p=0,950$).

No que concerne ao ritmo prévio à implantação da TRC, verificou-se que a percentagem de doentes em ritmo sinusal e FA era semelhante em ambos os grupos ($p=0,621$). Relativamente aos distúrbios da condução, a incidência de BCRE prévio à implantação de TRC era superior nos doentes sem perda de *tracking* ($p=0,017$).

O tempo mediano decorrido desde a implantação do TRC foi semelhante nos dois grupos (67 ± 38 vs 83 ± 32 meses, $p=0,188$).

A terapêutica médica foi idêntica nos dois grupos, à excepção da toma de furosemida que foi mais frequente no grupo de doentes com perda de *tracking* ($p=0,045$). A percentagem de doentes sob terapêutica médica optimizada foi aproximadamente igual nos dois grupos, situando-se nos 80%.

Relativamente à PECP, a FC de base foi significativamente superior no grupo de doentes com perda de *tracking* (80 ± 13 vs 72 ± 12 , $p=0,018$). Neste grupo de doentes, a FC máxima e o pico de VO_2 foram ligeiramente superiores (respectivamente $p=0,078$ e $p=0,567$), mas sem atingir significado estatístico.

Tabela 4 - Características gerais do grupo de doentes com e sem perda de *tracking* durante a PECP

	Perda de <i>Tracking</i>	Sem Perda de <i>Tracking</i>	<i>p</i>
Idade(anos)	59±9	64±9	0,035
Sexo Masculino (%)	85%	61%	0,026
HTA	60%	78%	0,161
DAC	30%	32%	0,531
Antecedentes de SCA	35%	31%	0,713
DM	35%	34%	0,930
Hiperuricemia	40%	42%	0,855
Dislipidémia	65%	64%	0,962
IMC			
Pré-obesidade	55%	41%	0,632
Obesidade	20%	24%	
Fumador/ex-fumador	65%	30%	0,006
DPOC	15%	5%	0,152
SAOS	10%	10%	0,983
IRC	25%	32%	0,551
Etiologia da IC			
Isquémica	40%	31%	0,929
Valvular	10%	3%	
Congénita	0%	3%	
Alcoólica	0%	9%	
Pós-parto	0%	2%	
Multifactorial	0%	3%	
Idiopática	50%	49%	
Classe funcional NYHA			
I	19%	0%	0,247
II	50%	59%	
III	13%	23%	
IV	19%	18%	
Características electrocardiográficas			
QRS (ms)	129 ± 38	130 ± 43	0,908
PQ (ms)	143 ± 35	130 ± 31	0,229
Características ecocardiográficas			
FEVE(%)	28 ± 11	29 ± 11	0,773
VTDVE (mL)	296 ± 112	275 ± 123	0,593
VTSVE (mL)	203 ± 90	192 ± 108	0,734
Insuficiência mitral			
Ausente	12%	4%	0,950
I	47 %	39%	
II	18%	27%	
III	12%	14%	
IV	12%	17%	

Tabela 4 - Características gerais do grupo de doentes com e sem perda de *tracking* durante a PECP (continuação)

	Perda de Tracking	Sem Perda de Tracking	<i>p</i>
Ritmo antes da TRC			
Sinusal	62%	64%	0,621
FA paroxística	16%	21%	
FA permanente	21%	14%	
Distúrbios da condução			
BCRE	82%	90%	0,017
BCRD	3%	0%	0,163
Terapêutica médica			
BB	85%	93%	0,361
BCC	5%	7%	0,781
IECA	85%	71%	0,180
ARA	20%	20%	0,974
Espironolactona	95%	95%	0,988
Furosemida	100%	93%	0,045
Amiodarona	30%	36%	0,654
Digoxina	70%	75%	0,693
PECP			
Frequência cardíaca (<i>batimentos/mint</i>)			
Basal	80 ± 13	72 ± 12	0,018
Máxima	125 ± 20	114 ± 25	0,078
Pico de VO₂ (<i>ml/kg/min</i>)	17 ± 7	16 ± 5	0,567

HTA – hipertensão arterial; DM – diabetes *mellitus*; DAC – doenças arterial coronária; SCA – síndrome coronária aguda; IRC – insuficiência renal crónica; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica; SAOS – síndrome da apneia obstrutiva do sono; IC – insuficiência cardíaca; TRC – terapêutica de ressincronização cardíaca; FA – fibrilação auricular; BCRE – bloqueio completo de ramo esquerdo; BCRD – bloqueio completo de ramo direito; BCC – bloqueador dos canais de cálcio; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina II; ARA – antagonista do receptor da angiotensina II; VO₂ – volume de oxigénio

FACTORES PREDITORES DA PERDA DE TRACKING

Na análise univariada as únicas variáveis que se mostraram predictoras de perda de *tracking* durante o esforço foram o *status* ex-fumador/fumador ($p=0,008$) e o VTSVE prévio à implantação da TRC ($p=0,017$). Em análise multivariada, apenas o VTSVE prévio à implantação da TRC ($p=0,015$) foi capaz de prever a perda de *tracking*. Os doentes com VTSVE prévios à implantação da TRC maiores, apresentaram menor taxa de perda de *tracking*. Por cada mL, há uma redução em 2,1% da probabilidade de ocorrer perda de *tracking* durante a PECP.

IMPACTO DA PERDA DE *TRACKING* NA TAXA DE RESPOSTA À TRC

A percentagem de doentes com perda de *tracking* e ausência de resposta clínica (figura 2), ecocardiográfica (figura 3) e pela remodelagem do ventrículo esquerdo (figura 4) foi respectivamente de 27%, 67% e 91%. A incidência de perda de *tracking* não foi significativamente diferente entre os doentes com presença ou ausência de resposta clínica ou pelo FEVE (respectivamente $p=0,209$ e $p=0,468$). No entanto, a grande maioria (91%) dos doentes com perda de *tracking* eram *non-responders* pela remodelagem, apenas 9% dos doentes *responders* pela remodelagem perderam o *tracking* ($p=0,046$).

Figura 2 - Relação entre a perda de *tracking* e a taxa de resposta clínica

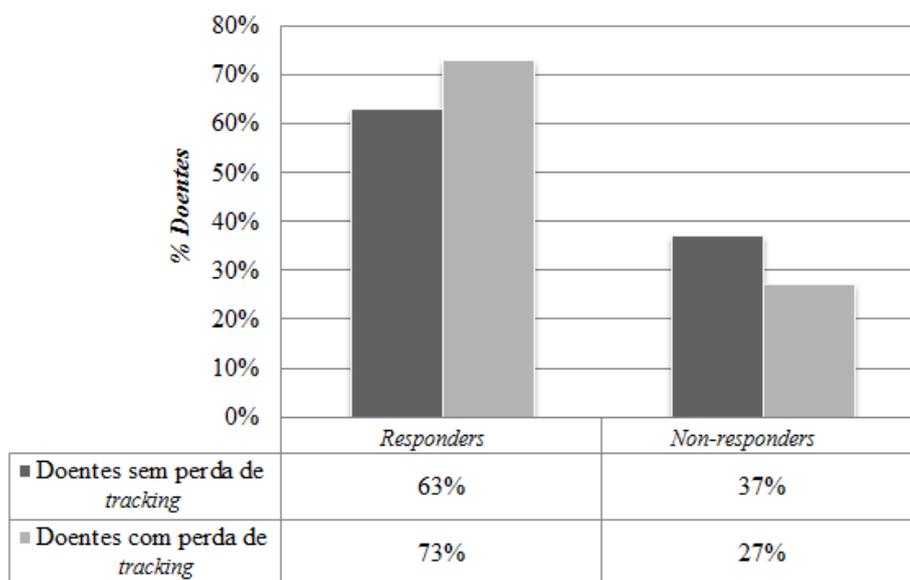


Figura 3 - Relação entre a perda de *tracking* e a taxa de resposta pelo FEV

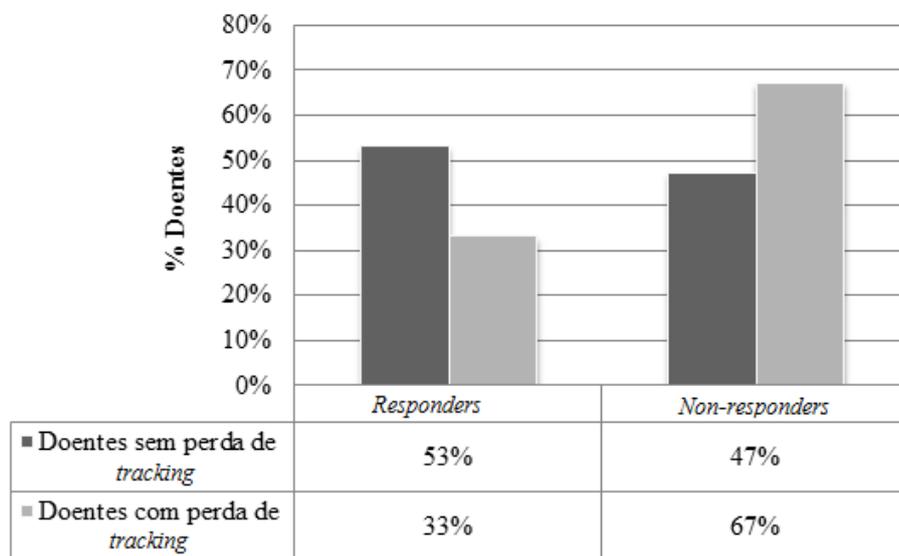
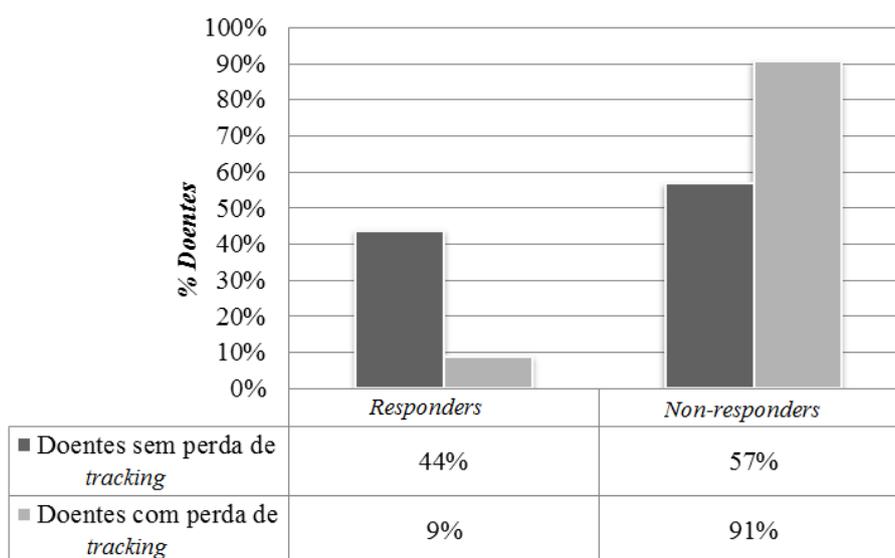


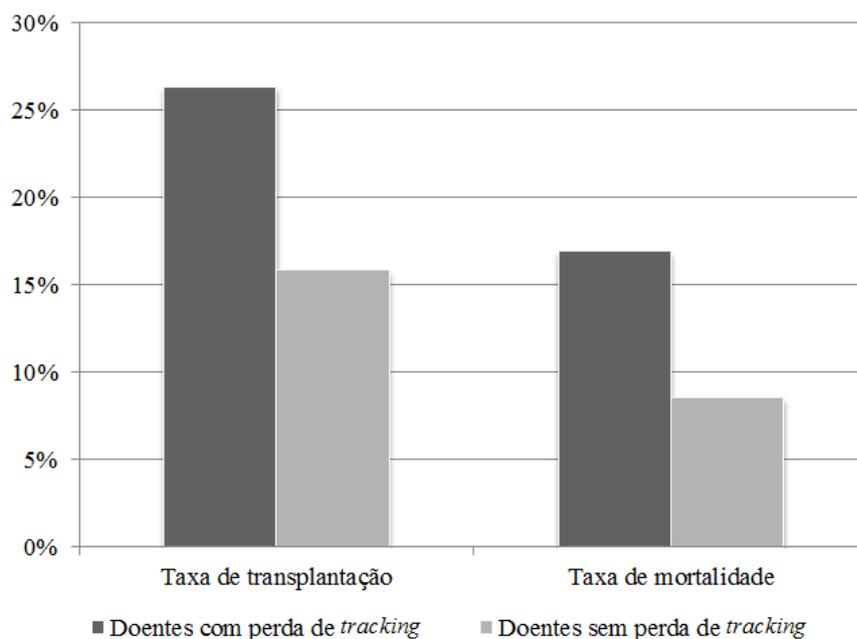
Figura 4 - Relação entre a perda de *tracking* e a taxa de resposta pela remodelagem



IMPACTO DA PERDA DE *TRACKING* NA MORTALIDADE E TAXA DE TRANSPLANTAÇÃO

A taxa de mortalidade da população em estudo foi de 10% e de transplantação de 19%. Tanto a taxa de transplantação como a de mortalidade foi superior no grupo de doentes com perda de *tracking*, no entanto estas diferenças não foram estatisticamente significativas (respectivamente 26% vs 17% $p=0,347$ e 16% vs 9% $p=0,367$) – figura 5.

Figura 5 - Taxa de transplantação e mortalidade nos doentes com e sem perda de *tracking* durante a PECP



Discussão

Na série clínica apresentada, a proporção de doentes com TRC implantado e perda de *tracking* durante a PECP foi de 25%. Valores de VTSVE prévios à implantação da TRC menores foram preditores deste evento. A perda de *tracking* durante o esforço teve um impacto negativo na taxa de resposta pela remodelagem ventricular. Não se registraram taxas de transplantação e mortalidade superiores entre os doentes com perda de *tracking* durante a PECP. Neste estudo a taxa de perda de *tracking* encontrada durante a PECP foi semelhante à detectada por Riva-Silva, Maria *et al* (24%). [10] Esta taxa é cerca de três vezes superior à encontrada no estudo de Alan *et al*, onde a perda de *tracking* em repouso foi responsável por 7,8% da duração dos episódios de *sensing* ventricular, nos doentes com *pacing* <90%. [11]

Apesar de a TRC ser extensamente estudada, a informação sobre o comportamento deste dispositivo durante o esforço é escassa. [10][6][7][12] O seguimento dos doentes com TRC implantado é, na maioria dos casos, feito através de exames complementares de diagnóstico realizados em repouso. No entanto, estes doentes são activos no seu dia-a-dia, pelo que a sua avaliação durante o esforço físico pode ser importante. O esforço é reconhecido como um evento capaz de despoletar perda de *tracking* e arritmias, que em repouso passariam despercebidos e cujo impacto clínico é desconhecido. [13]

A perda de *tracking* foi mais frequente em doentes mais jovens, do sexo masculino, com *status* ex-fumadores/fumadores e sem BRCE prévio à implantação. Verificou-se uma maior incidência de cardiopatia isquémica, embora não estatisticamente significativa, no grupo de doentes com perda de *tracking* (40% vs 31%), não existindo neste grupo uma maior prevalência de DAC. Seria expectável que a perda de *tracking* ocorresse com maior frequência nestes doentes, uma vez que a presença de tecido cicatricial miocárdico poderia impedir a normal propagação do impulso eléctrico, levando à perda de *tracking*. [14]

O número de doentes com terapêutica médica otimizada foi semelhante nos dois grupos. No entanto, os doentes com perda de *tracking* estavam menos frequentemente medicados com beta-bloqueantes (85% vs 93%), o que pode aumentar a susceptibilidade destes doentes a arritmias auriculares ou a frequências cardíacas mais altas e consequente perda de *tracking*. [15] Para além disso os doentes sob beta-bloqueantes apresentam uma FC basal e FC máxima deprimida, ou seja, durante o esforço atingem FC inferiores, o que diminui a probabilidade de entrarem em ritmo próprio e perderem o *tracking*. [16]

A incidência de FA foi semelhante entre os dois grupos. Contudo, estima-se que a FA possa ser responsável pela dessincronização induzida pelo exercício em cerca de 20% dos doentes. [7] A FA condiciona deterioração hemodinâmica ao interferir com a função auricular. Para além disso, a FA causa perda de *pacing* biventricular e induz um ritmo de *pacing* ventricular excessivamente alto durante o *tracking* auricular. [7]

Durante a PECP verificou-se que a FC média para a qual existia perda de *tracking* foi de $110 \pm 4 \text{ min}^{-1}$. A FC máxima foi ligeiramente superior no grupo de doentes com perda de *tracking* (125 ± 20 vs $114 \pm 25 \text{ min}^{-1}$, $p=0,078$). Esta diferença poderá ser explicada pelo facto de com o esforço os doentes alcançarem FC superiores à programada, entrando em ritmo próprio e perdendo o *tracking*. [10] Assim, o esforço volta a reintroduzir a dissincronia ventricular nestes doentes, com eventuais efeitos nefastos agudos. [16] A optimização do intervalo aurículo-ventricular durante o esforço surgiu como uma solução para este problema, no entanto não é consensual que esta estratégia melhore a resposta à TRC, excepto em doentes *non-responders* com cardiopatia isquémica. [4]

O tempo mediano de TRC foi de $76 \pm (38-101)$ meses. No estudo de Colchero T *et al.* verificou-se uma maior incidência de perda de *pacing* biventricular durante o primeiro ano após a implantação deste dispositivo. [15] Nesta amostra não se constatou uma relação entre a perda de *tracking* e o tempo decorrido desde a implantação da TRC. No entanto,

consideramos que a maior susceptibilidade à perda de *tracking* durante os primeiros anos após a implantação da TRC se possa dever a ajustes na programação do dispositivo.

A única característica clínica que, em análise multivariada, se mostrou ser preditor da perda de *tracking* foi o VTSVE prévio à implantação da TRC ($p=0,015$).

A taxa de resposta clínica (66%) e pela FEVE (48%) foram ligeiramente inferior à encontrada na literatura, já a taxa de resposta pela remodelagem foi idêntica.[9][10] Houve discordância entre as respostas avaliadas, alguns doentes não apresentaram remodelagem inversa do ventrículo esquerdo, nem o aumento esperado na FEVE, o que pode ser justificado por um efeito placebo da TRC. [9]

Neste estudo, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre a taxa de resposta clínica e pelo FEVE entre o grupo com e sem perda de *tracking* durante a PECP. No entanto, a taxa de *responders* pela remodelagem foi significativamente inferior nos doentes com perda de *tracking* (9% vs 44%, $p=0,046$). A duração da perda de *tracking* e a frequência com que ocorre durante a PECP, não foram objecto de estudo, no entanto poderão ajudar a explicar a falta de homogeneidade na taxa das diferentes resposta avaliadas entre os grupos de estudo. Provavelmente, quando a perda de *tracking* durante o esforço é pouco frequente e apenas momentânea, as implicações hemodinâmicas e a sua tradução clínica serão pouco significativas, não afectando a taxa de resposta à TRC. Ao invés, se a perda de *tracking* for frequente e duradoura, contribuirá para uma diminuição significativa da percentagem de *pacing* biventricular, com conseqüente impacto negativo na taxa de resposta à TRC. Para além disso, o facto da amostra de estudo ser de dimensões reduzidas, diminui a sensibilidade de detecção de dissimilaridades entre os dois grupos de estudo.

O estudo de Ping J *et al.* demonstrou que, após a ocorrência de perda de *tracking* durante a PECP, os doentes experienciaram início súbito de dispneia e fadiga, que motivava a interrupção da PECP.[17] Apesar do nosso estudo não provar a existência de uma relação

clara entre a resposta clínica e a perda de *tracking* durante a PECP, o achado de Ping J *et al.* reforça a hipótese de que este evento poderá desencadear um agravamento da sintomatologia na IC, diminuindo a qualidade de vida e performance física nestes doentes.

É importante salientar que, os doentes com ausência de resposta pela remodelagem apresentavam uma taxa de perda de *tracking* superior em dez vezes em relação aos *responders* pela remodelagem. Em múltiplos estudos a TRC mostrou ser capaz de reverter a remodelagem do ventrículo esquerdo.[4] No entanto, sabe-se que a descontinuação do *pacing* resulta na perda das melhorias da função cardíaca, [4] o que pode justificar a maior taxa de perda de *tracking* entre os *non-responders*, se utilizada a remodelagem do ventrículo esquerdo como critério.

A taxa de mortalidade na amostra em estudo foi de 10%, idêntica à que consta na literatura (<10%). [4] Apesar de não existirem diferenças estatisticamente significativas, a taxa de mortalidade e de transplantação foi superior no grupo com perda de *tracking* durante a PECP, o que poderá indicar que este evento seja preditor de mau prognóstico. De acordo com o estudo de Hayes *et al.* o aumento da percentagem de *pacing* biventricular está associado a uma diminuição significativa da mortalidade, sendo que doentes com *pacing* biventricular inferior a 94,8% apresentavam um aumento da mortalidade de 19%.[12]

No nosso estudo podem ser identificadas várias limitações. Em primeiro lugar, trata-se de uma amostra pequena, o que limita a sensibilidade de detecção de diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de estudo. O tempo decorrido entre a implantação da TRC e os exames complementares de diagnóstico variou de doente para doente. Para além disso, não existe uma definição universal de *responder* o que limita a comparação de resultados com outros estudos. Adicionalmente, o desenho retrospectivo limitou a colheita de alguns dados por não se encontrarem nos processos. A programação dos dispositivos variou de doente para doente.

Em suma, a perda de *tracking* ocorreu numa proporção significativa de doentes (25%). Apenas o VTSVE prévio à implantação da TRC foi capaz de prever este evento, sendo que doentes com maiores valores deste parâmetro apresentaram uma menor taxa de perda de *tracking*. O impacto da perda de *tracking* na taxa de resposta à TRC pela remodelagem foi significativo. Não se registou um aumento significativo da taxa de transplantação e mortalidade entre os doentes com perda de *tracking* durante a PECP.

No futuro, importa esclarecer incidência de perda de *tracking* em séries com um maior número de doentes, quais as causas deste fenómeno e qual o seu impacto clínico e hemodinâmico.

Agradecimentos

Agradeço ao orientador deste trabalho, Professor Doutor Lino Gonçalves, pela oportunidade de desenvolver este projecto no serviço de Cardiologia dos CHUC e pela sua tutorização científica.

Agradeço também ao Dr. Rui Baptista pela sua co-orientação próxima e disponibilidade constantes.

Referências Bibliográficas

1. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2012 Jul;33(14):1787–847.
2. Ceia F, Fonseca F, Mota T, *et al.* Prevalence of Chronic Heart Failure in Southwestern Europe : the EPICA Study Management of Heart Failure in Primary Care (the improvement of Heart Failure Programme): An International Survey. *The European Journal of Heart Failure*. 2003;22(2):293–5.
3. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circulation Research*. 2013 Aug 30;113(6):646–59.
4. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, *et al.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2013 Aug;34(29):2281–329.
5. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation Research*. 2003 Nov 25;108(21):2596–603.
6. Zhang Q, Yu C-M. Could exercise unveil the mystery of non-response to cardiac resynchronization therapy? *Europace*. 2011 Jun;13(6):768–9.
7. Leclercq C. Problems and troubleshooting in regular follow-up of patients with cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2009 Nov 11 Suppl 5:v66–71.
8. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, *et al.* Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation Research*. 2010 May 11;121(18):1985–91.

9. António N, Teixeira R, Lourenço C, *et al.* Qual a melhor definição ecocardiográfica de resposta à terapêutica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2009;(September):943–58.
10. De Riva-Silva M, López Gil M, Fontenla-Cerezuela A, *et al.* Usefulness of exercise test in cardiac resynchronization therapy follow-up. *Revista Espanhola Cardiologia*. Elsevier; 2013 Nov 1;66(11):912–3.
11. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circulation Arrhythmia Electrophysiology*. 2012 Oct;5(5):884–8.
12. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, *et al.* Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* Elsevier Inc.; 2011 Sep;8(9):1469–75.
13. Chandraprakasam S, Mentzer GG. Recent Advances in the Optimization of Cardiac Resynchronization Therapy. *Current Heart Fail Reports*. 2014 Oct 15.
14. Bleeker GB, Kaandorp T a M, Lamb HJ, *et al.* Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation Research*. 2006 Feb 21;113(7):969–76.
15. Colchero T, Arias M. Loss of continuous biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: incidence, causes, and outcomes. *Revista Espanhola de Cardiologia*. 2013;66(5):377–83.
16. Sun JP, Lee AP-W, Grimm R a, *et al.* Optimisation of atrioventricular delay during exercise improves cardiac output in patients stabilised with cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. 2012 Jan;98(1):54–9.
17. Auricchio A, Kloss M, Trautmann SI, *et al.* Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Ventricular Conduction Delay. *American Journal of Cardiology*. 2002;89(01):198–203.