

## Intervalo PR Prolongado e Desfecho na Terapia de Ressincronização Cardíaca

*Prolonged PR Interval and Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy*

Jakrin Kewcharoen<sup>1</sup> e Chanavuth Kanitsoraphan

University of Hawaii Internal Medicine Residency Program, Honolulu, HI – USA

### Caro editor

Lemos com grande interesse o artigo “Intervalo PR Basal Prolongado e Desfecho da Terapia de Ressincronização Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-Análise” de Rattanawong et al.,<sup>1</sup> Os autores investigaram o efeito do intervalo PR prolongado no desfecho composto nos pacientes que receberam terapia de ressincronização cardíaca. Os autores concluem que o PR prolongado está associado a uma pior evolução nessa população.

Eu gostaria de elogiar os autores por realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre este tópico. O efeito do intervalo PR prolongado era bem conhecido na população em geral. No entanto, nesta população específica, a resposta não era clara e precisava de respostas, pois quase metade dos pacientes com terapia de ressincronização cardíaca (TRC) apresentava bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau.<sup>2</sup> Embora vários estudos anteriores tenham relatado um impacto negativo no desfecho cardiovascular, eles utilizaram coortes retrospectivas, sendo limitados por um número relativamente pequeno de participantes. Ainda assim, os autores demonstraram uma boa revisão sistemática e realizaram o modelo de efeito aleatório com perfeição estatística.

No entanto, como os autores mencionaram no artigo, essa metanálise tem uma limitação quanto ao número de estudos incluídos. Além disso, há uma diferença no ponto de corte para o intervalo PR prolongado nos estudos incluídos.

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Terapia de Ressincronização Cardíaca/métodos; Metanálise; Bloqueio Atrioventricular; Sistema de Condução Cardíaca.

**Mailing Address:** Jakrin Kewcharoen •

1212 Nuuanu ave, Honolulu, HI, 96817 – USA

Email: jakrin@hawaii.edu

Artigo recebido em 24/03/2019, revisado em 24/04/2019, aceito em 24/04/2019

Embora o estudo de Friedman et al. tenha sido o único estudo que utilizou o ponto de corte de 230 ms no lugar de 200 ms, eles têm o maior número de participantes incluídos e o maior percentual de peso nos três gráficos *Forest Plot*. Nós achamos que este é um ponto crucial, pois a mudança na taxa de risco do estudo de Friedman et al.,<sup>3</sup> poderia potencialmente alterar os RRs (riscos relativos) agrupados globais da metanálise.

Existem dois estudos adicionais que, em nossa opinião, poderiam ser incluídos na metanálise com potencial para afetar o resultado do estudo. Os estudos de Stockburger et al.,<sup>4</sup> e Lin et al.,<sup>5</sup> avaliaram o efeito do intervalo PR em pacientes com TRC.

Stockburger et al.,<sup>4</sup> realizaram uma análise post hoc do estudo multicêntrico de implante de desfibrilador automático com terapia de ressincronização cardíaca (MADIT-CRC, *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*). Os autores verificaram que pacientes com TRC que tinham intervalo PR curto (< 230 ms) normalmente apresentaram pior evolução em relação à insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas, independentemente da duração do QRS, embora os autores não tenham comparado diretamente o intervalo PR prolongado com intervalo PR normal.

Outro estudo, de Lin et al.,<sup>5</sup> foi baseado na análise secundária do estudo “*The Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure*” (COMPANION). Os autores relataram que o desfecho da mortalidade por todas as causas foi reduzido tanto no grupo com intervalo PR normal quanto no de PR prolongado, quando comparado ao tratamento clínico isolado; porém, ainda mais no grupo com intervalo PR prolongado. Além disso, em um modelo multivariado de Cox, o intervalo PR basal progressivamente mais longo, como variável contínua, foi associado a uma redução cada vez maior no desfecho primário.

Considerando que os resultados destes dois estudos relataram uma correlação positiva entre o intervalo PR e o desfecho cardiovascular, a inclusão dos dados dos dois estudos poderia potencialmente alterar o desfecho desta meta-análise.

DOI: 10.5935/abc.20190101

## Referências

1. Rattanawong P, Prasitlumkum N, Riangwiwat T, Kanjanahattaki N, Vuthikraivit W, Chongsathidkiet P, et al. Baseline Prolonged PR Interval and Outcome of Cardiac Resynchronization Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(5):710-9.
2. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England journal of medicine.* 2004;350(21):2140-50.
3. Friedman DJ, Bao H, Spatz ES, Curtis JP, Daubert JP, Al-Khatib SM. Association between a prolonged PR interval and outcomes of cardiac resynchronization

therapy: a report from the National cardiovascular Data-Registry. *Circulation.* 2016;134(21):1617-28.

4. Stockburger M, Moss AJ, Klein HU, Zareba W, Goldenberg I, Biton Y, et al. Sustained clinical benefit of cardiac resynchronization therapy in non-LBBB patients with prolonged PR-interval: MADIT-CRT long-term follow-up. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(11):944-52.
5. Lin J, Buhr KA, Kipp R. Effect of PR Interval on Outcomes Following Cardiac Resynchronization Therapy: A Secondary Analysis of the COMPANION Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(2):185-91.

## Carta-resposta

Agradecemos os comentários do autor em nosso artigo original "Intervalo PR Basal Prolongado e Desfecho da Terapia de Ressincronização Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-Análise".<sup>1</sup> Concordamos com os autores que o efeito do intervalo PR na população submetida à terapia de ressincronização cardíaca (CRT) é desconhecido e, portanto, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise sobre este tópico.

Concordamos que o estudo de Friedman et al.,<sup>2</sup> tem o maior número de participantes incluídos e tem o maior percentual em todos os três gráficos *Forest Plot*. No entanto, para avaliar o efeito de Friedman et al.,<sup>2</sup> realizamos uma análise de sensibilidade excluindo um estudo por vez, que é mostrado no Documento Suplementar 2 no artigo original.<sup>1</sup> Após excluir Friedman et al.,<sup>2</sup> não houve mudança significativa da razão de risco do desfecho composto (razão de risco = 1,19, intervalo de confiança de 95%: 1,04-1,36), mortalidade por todas as causas (razão de risco = 1,53, intervalo de confiança de 95%: 1,23-1,91) e hospitalização por insuficiência cardíaca = 1,6, intervalo de confiança de 95%: 1,06-2,42).<sup>1</sup> O resultado agrupado da meta-análise ainda tem uma razão de risco estatisticamente significativa, mesmo se excluirmos o estudo de Friedman et al.,<sup>2</sup> Portanto, um intervalo PR prolongado ainda prediz os desfechos de TRC, independentemente dos resultados do estudo de Friedman et al.<sup>2</sup>

Agradecemos a recomendação do autor de incluir o estudo de Stockburger et al.,<sup>3</sup> e Lin et al.,<sup>4</sup> Ambos os estudos foram incluídos em nossa pesquisa abrangente e ambos os artigos completos foram revisados. No entanto, ambos os estudos foram excluídos da nossa revisão sistemática e meta-análise pelas seguintes razões.

O estudo de Lin et al.,<sup>4</sup> foi excluído de nossa revisão sistemática e meta-análise devido a uma comparação inadequada, conforme demonstrado na Figura 1 do nosso artigo original.<sup>1</sup> Seu objetivo é comparar os resultados entre TRC e terapia farmacológica otimizada estratificada pelo intervalo PR. Nossa meta-análise comparou o desfecho do intervalo PR prolongado *versus* o intervalo PR normal apenas em pacientes com TRC.

Da mesma forma, o estudo de Stockburger et al.,<sup>3</sup> também foi excluído de nossa revisão sistemática e meta-análise devido a um comparador inadequado. Stockburger et al.,<sup>3</sup> relataram que pacientes com intervalo PR prolongado tiveram benefício clínico com redução da insuficiência cardíaca ou morte por TRC quando comparados a um desfibrilador cardioversor implantável.<sup>3</sup> Portanto, sua comparação foi diferente do nosso estudo, que foi intervalo PR prolongado *versus* intervalo PR normal em pacientes com TRC.

Nossa revisão sistemática e meta-análise utilizou metodologia abrangente de pesquisa e critérios rígidos de inclusão e exclusão; portanto, nossos resultados são robustos. Mostramos que um intervalo PR prolongado em pacientes com TRC está significativamente associado a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas, desfecho composto e hospitalização por IC, quando comparado ao intervalo PR normal em pacientes com TRC.<sup>1</sup>

**Rattanawong, Pattara  
Prasitlumkum, Narut  
Riangwiwat, Tanawan.  
Kanjanahattakij, Napatt  
Vuthikraivit, Wasawat**

## Referências

1. Rattanawong P, Prasitlumkum N, Riangwiwat T, Kanjanahattakij N, Vuthikraivit W, Chongsathidkiet P, et al. Baseline Prolonged PR Interval and Outcome of Cardiac Resynchronization Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(5):710-9.
2. Friedman DJ, Bao H, Spatz ES, Curtis JP, Daubert JP, Al-Khatib SM. Association Between a Prolonged PR Interval and Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy: A Report From the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation.* 2016;134(21):1617-28.

3. Stockburger M, Moss AJ, Klein HU, Zareba W, Goldenberg I, Biton Y, et al. Sustained clinical benefit of cardiac resynchronization therapy in non-LBBB patients with prolonged PR-interval: MADIT-CRT long-term follow-up. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(11):944-52.
4. Lin J, Buhr KA, Kipp R. Effect of PR Interval on Outcomes Following Cardiac Resynchronization Therapy: A Secondary Analysis of the COMPANION Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(2):185-91.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons