UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
Departamento de Cirurgia e Anatomia

ADILSON SCORZONI FILHO

**TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA NAS
CARDIOMIOPATIAS CHAGÁSICA E NÃO CHAGÁSICAS**

Ribeirão Preto

2018

ADILSON SCORZONI FILHO

**TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA NAS
CARDIOMIOPATIAS CHAGÁSICA E NÃO CHAGÁSICAS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor junto ao Departamento
de Cirurgia e Anatomia.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Alfredo José Rodrigues

Ribeirão Preto

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Scorzoni-Filho, Adilson

Terapia de ressincronização cardíaca nas cardiopatias chagásicae não chagásicas. Ribeirão Preto, 2018.

69p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Rodrigues, Alfredo José.

1. Cardiopatia. 2. Doença de Chagas. 3. Terapia da Ressincronização cardíaca. 4. Cardiopatia dilatada. 5. Insuficiência cardíaca.

FOLHA DE APROVAÇÃO

SCORZONI-FILHO, A. **Terapia de ressincronização cardíaca nas cardiomiopatias chagásica e não chagásicas.** Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

BANCA EXAMINADORA

Aprovado em ____/____/____

1) Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

4) Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

5) Prof(a). Dr(a).: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos, **João Pedro** e **Giulia**, pela alegria de me ter a seus lados, amor e saudade incansáveis.

À minha esposa, **Marília**, amiga, incentivadora e namorada, com toda minha gratidão, admiração e amor. Pelo apoio incondicional e uma vida juntos.

Aos meus pais, **Adilson** e **Eloisa**, pelo amor e dedicação incondicionais e que sempre incentivaram o caminho dos estudos.

AGRADECIMENTOS

À **Deus** por tudo...

Ao **Prof. Dr. Alfredo José Rodrigues**, pela orientação, estímulo e conhecimento assegurando execução desse estudo e pelas contínuas oportunidades e ensinamentos em minha prática profissional.

Ao **Prof. Dr. André Schmidt** pela ajuda nos primeiros passos e consolidação das idéas que nortearam esse trabalho.

Aos **Prof. Dr. Walter Villela de Andrade Vicente** e **Prof. Dr. Paulo Roberto Barbosa Évora** pelo estímulo acadêmico e incentivo profissional.

Aos **Prof. Dr. João José Carneiro** e **Prof. Dr. Sérgio Britto Garcia** pela amizade e apoio ao meu crescimento.

Aos **Dr. Jairo Rosa e Silva Junior** e **Dr. César Augusto Ferreira**, assim como toda a equipe da estimulação cardíaca artificial, médicos-residentes, instrumentadores, equipe do centro cirúrgico pelo apoio e inestimável parceria ao crescimento mútuo.

Aos médicos assistentes da **Divisão de Cirurgia Torácica e Cardiovascular e Unidade de Terapia Intensiva Pós-Operatória** pelo apoio, incentivo e amizade.

À minha sogra **Sonia** e meu sogro João pela ajuda nos momentos de “socorro”.

A todo pessoal da **Secretaria do Departamento de Cirurgia e Anatomia da FMRP-USP** muito obrigado pela atenção.

À **Rosemary Alves de Sá** pela indispensável ajuda e presteza na formatação e finalização dessa tese.

E finalizando a todas as pessoas, que direta ou indiretamente me ajudaram nesta trajetória, tornando-a possível! Minha eterna gratidão.

RESUMO

Scorzoni-Filho A. **Terapia de ressincronização cardíaca nas cardiomiopatias chagásica e não chagásicas** [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2018.

Os efeitos da utilização da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) em pacientes com cardiopatia chagásica (CCC) são pouco conhecidos. O objetivo desse trabalho foi comparar o efeito dessa terapia em pacientes com CCC e não-chagásica. Foram estudados, retrospectivamente, todos os pacientes submetidos à ressincronização cardíaca, associados ou não ao cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo no período de julho de 2007 a dezembro de 2017. Para comparar a mesma variável em dois momentos diferentes foi utilizado Teste de Wilcoxon. Para a comparação de proporções foi utilizado o teste exato de Fisher. A análise de sobrevida foi feita utilizando-se o método de Kaplan-Meier com o “Long rank test” para comparar a sobrevida entre os grupos. Para a análise das variáveis associadas à mortalidade pós-implante utilizou-se a análise de regressão de Cox. Noventa e oito pacientes foram incluídos e divididos em três grupos de cardiopatia: chagásica (CCC) com 42 pacientes (42,9%); isquêmicos (ISQ) com 13 (13,3%) e não-isquêmico não-chagásico (NINC) com 43 (43,9%). Os pacientes que receberam implante de TRC foram 71,4% e TRC associado ao CDI foram 28,5%. Não havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos na avaliação das características clínicas, exceto pela predominância de pacientes do gênero masculino no grupo ISQ. Em relação aos bloqueios de condução intraventriculares, havia menor quantidade de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) espontâneo e maior quantidade de BRE induzido no grupo CCC. As demais características eletrocardiográficas e ecocardiográficas eram semelhantes entre os grupos. A sobrevida de pacientes que recebem a TRC foi baixa após 48 meses de implante, independentemente do tipo de miocardiopatia e a despeito da melhora significativa da classe funcional e estreitamento do QRS dos pacientes. Todavia, a sobrevida em pacientes chagásicos foi significativamente menor quando comparada as demais miocardiopatias. Ademais, a melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a redução do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) ocorreram significativamente apenas no grupo NINC. O aumento da idade, FEVE

reduzida, presença de atraso da condução intraventricular não especificada (ACINE) e de bloqueio de ramo direito (BRD) e baixa classe funcional estão associadas a maior risco de morte após implante. As taxas de complicações cirúrgicas foram baixas em todos os grupos. A taxa de óbito cirúrgico é compatível com a gravidade desses pacientes. Conclui-se que a CCC apresenta resposta clínica à TRC, mas a mortalidade após 48 meses é maior que em outras cardiopatias.

Palavras chave: Cardiopatia. Doença de Chagas. Terapia da Ressincronização cardíaca. Cardiopatia dilatada. Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Scorzoni-Filho A. **Cardiac resynchronization therapy in chagasic and non-chagasic cardiomyopathies** [thesis]. Ribeirão Preto: University of São Paulo, Ribeirão Preto Medical School; 2018.

The effects of using cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with Chagas' heart disease (CCC) are poorly understood. The objective of this study was to compare the effect of this therapy in patients with CCC and non-Chagas' disease. We retrospectively studied all patients submitted to cardiac resynchronization associated or not with the implantable cardioverter defibrillator (ICD) at the Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medical School at the São Paulo University from July 2007 to December 2017. We use Wilcoxon's test to compare the same variable in two different times. Fisher's exact test was used to compare proportions. Survival analysis was done using the Kaplan-Meier method with the Long rank test to compare survival between groups. Cox regression analysis was used to analyze the variables associated with post-implantation mortality. Ninety-eight patients were included and divided into three groups: cardiopathy: chagasic (CCC) with 42 patients (42.9%); ischemic (ISQ) with 13 patients (13.3%) and non-ischemic non-chagasic (NINC) with 43 (43.9%). The patients who received CRT implantation were 71.4% and CRI associated CRT were 28.5%. There was no statistically significant difference between the groups in the assessment of clinical characteristics, except for the predominance of male patients in the ISQ group. In relation to intraventricular conduction blockades, there was a lower amount of spontaneous left bundle branch block (LBBB) and greater amount of LBBB induced in the CCC group. The other electrocardiographic and echocardiographic characteristics were similar between groups. The survival of patients receiving CRT was low after 48 months of implantation, regardless of the type of cardiomyopathy and despite significant improvement in functional class and QRS narrowing of patients. However, survival in chagasic patients was significantly lower when compared to other cardiomyopathies. In addition, the improvement of left ventricular ejection fraction (LVEF) and the reduction of the left ventricular end-diastolic dimension (LVEDF) occurred significantly only in the NINC group. Increased age, reduced LVEF, presence of unspecified intraventricular conduction delay and left bundle branch block, and low functional class are associated with a higher risk of death after implantation. The

rates of surgical complications were low in all groups. The surgical death rate is compatible with the severity of these patients. It is concluded that CCC presents a clinical response to CRT, but mortality after 48 months is higher than in the other cardiopathies.

Key words: Cardiopathy. Chagas disease. Cardiac resynchronization therapy. Dilated cardiomyopathy. Heart failure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier levando em consideração todo período de seguimento nos 3 grupos.....	45
Figura 2 -	Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier levando em consideração todo período de seguimento dos grupos CCC <i>versus</i> NINC.....	46
Figura 3 -	Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier levando em consideração 48 meses de seguimento para todos os grupos.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas pré-operatórias.....	39
Tabela 2 -	Características clínicas no eletrocardiograma e ecocardiograma pré-operatórios dentro de cada grupo de cardiopatia.....	40
Tabela 3 -	Comparação entre FEVE pré e pós-operatória dentro de cada grupo de cardiopatia.....	40
Tabela 4 -	Comparação entre DDFVE pré e pós-operatório dentro de cada grupo de cardiopatia.....	40
Tabela 5 -	Comparação entre largura do QRS pré e pós-operatória dentro de cada grupo de cardiopatia.....	41
Tabela 6 -	Comparação entre Grau de Insuficiência Mitral pré e pós-operatório dentro de cada grupo de cardiopatia.....	41
Tabela 7 -	Incidência dos graus de IM nos grupos de cardiopatia no pré e no pós-operatório.....	41
Tabela 8 -	Comparação entre os graus de classe funcional (NYHA) no pré e pós-operatório dentro de cada grupo de cardiopatia.....	42
Tabela 9 -	Incidência dos graus de CF nos grupos de cardiopatia no pré e no pós-operatório.....	42
Tabela 10 -	Incidência da evolução da CF pós-operatória em relação a CF pré-operatória.....	43
Tabela 11 -	Taxa Estimulação.....	43
Tabela 12 -	Mortalidade cirúrgica, mortalidade tardia, necessidade de conversão para implante epicárdico, complicações cirúrgicas.....	44
Tabela 13 -	Incidências das intercorrências clínicas no pós-operatório.....	44
Tabela 14 -	Tempo de seguimento.....	45
Tabela 15 -	Tempo médio de sobrevida e proporção de eventos e censurados em cada grupo.....	46
Tabela 16 -	Tabela de Odds Ratio para risco de mortalidade.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ACINE -	Atraso da condução intraventricular não-específico
AV -	Átrio-ventricular
BRA -	Drogas bloqueadoras dos receptores da angiotensina
BRD -	Bloqueio de ramo direito
BRE -	Bloqueio de ramo esquerdo
CARE-HF -	Cardiac Resynchronization-HF Trial
CCC -	Cardiopatía crônica chagásica/
CDI -	Cardioversor-desfibrilador Implantável
CF -	Classe funcional
COMPANION -	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in HF
CRT-D -	TRC com cardioversor-desfibrilador implantável
CRT-P - TRC	sem cardioversor-desfibrilador implantável
DDFVE -	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DM -	Diabete melito
EchoCRT -	Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy
ECG -	Eletrocardiograma
FA -	Fibrilação atrial
HC-FMRP-USP -	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IC -	Insuficiência cardíaca
ICC -	Insuficiência cardíaca crônica
ISC -	Miocardiopatía isquêmica
IECA -	drogas inibidoras da enzima conversora de angiotensina
IRC -	Insuficiência renal crônica
MADIT-CRT -	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation with Cardiac Resynchronization Therapy
MIRACLE -	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation
MUSTIC -	Multisite Stimulation in Cardiomyopathy
NINC -	Miocardiopatía não-isquêmica não-chagásica
NYHA -	New York Heart Association
OMT -	Terapêutica medicamentosa otimizada
PATH-CHF -	Pacing Therapies in Congestive Heart Failure
PROSPECT -	Predictors of Response to CRT
RAFT -	Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory HF
RNM -	ressonância nuclear magnética

STARTER -	Speckle Tracking Assisted Resynchronization
TARGET -	Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy for Electrode Region trial)
TRC -	Terapia da ressincronização cardíaca
WISE-CRT -	Wireless Stimulation Endocardially for CRT

LISTA DE SÍMBOLOS

Bpm -	Batimentos por minuto
CM -	CENTÍMETROS
ML -	MILILÍTROS
MS -	MILISSEGUNDOS
MM -	MILÍMETROS
% -	PORCENTAGEM OU POR CENTO

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Insuficiência cardíaca	18
1.2. Cardiopatias chagásicas e não chagásicas.....	18
1.3. Dessincronismo cardíaco.....	19
1.3.1. Dessincronismo elétrico	20
1.3.2. Dessincronismo Mecânico	20
1.4. Bases da Ressincronização Cardíaca Artificial	21
1.5. Evolução da estimulação biventricular	22
1.6. Estudos consolidando a Ressincronização Cardíaca	23
1.7. A associação da TRC com CDI	24
1.8. TRC e Doença de Chagas	25
2. OBJETIVO	27
3. MÉTODOS.....	29
3.1. Desenho e local do estudo.....	30
3.2. População estudada e coleta e dados	30
3.3. Técnica operatória.....	34
3.4.1. Anestesia	34
3.4.2. Procedimento cirúrgico	34
3.4.4. TRC via epicárdica.....	35
3.5. Critério de resposta	36
3.6. Análise estatística	36
4. RESULTADOS	37
4.1. Características clínicas	38
4.2. Taxa de respondedores	42
4.3. Taxa de estimulação	43
4.4. Avaliação das complicações pós-operatórias	43
4.5. Tempo de seguimento	44
4.6. Avaliação de sobrevida e fatores de risco para mortalidade	45
5. DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS.....	64

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca crônica (ICC) é um grande problema de saúde pública (Cazeau *et al.*, 2001). Lidera as causas de internações hospitalares e é considerada uma epidemia com alta morbidade e mortalidade (Albuquerque *et al.*, 2015). Apesar dos importantes avanços da terapêutica farmacológica na ICC como uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II, betabloqueadores e espirolactona, a evolução clínica não é satisfatória em todos os pacientes. Os benefícios do tratamento medicamentoso podem não ter efeito duradouro, atrasando, mas não impedindo a progressão dessa doença. Nesse momento, há progressiva deterioração da tolerância aos esforços físicos e da qualidade de vida dos pacientes, momento que a taxa de hospitalização começa a aumentar.

1.2. Cardiopatias chagásicas e não chagásicas.

Entre as causas mais importantes de insuficiência cardíaca (IC) no Brasil está a Doença de Chagas. Esta é considerada a quarta moléstia de maior impacto médico-social na América Latina sendo um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil (Bocchi *et al.*, 2012). Essa doença não está restrita a América do Sul. Com a imigração internacional, muitos casos são identificados em países não endêmicos obrigando esses países gastarem, anualmente, bilhões de dólares (Lee *et al.*, 2013). Essa é, também, uma situação que tem gerado interesse de médicos dessas regiões em conhecer melhor o manejo clínico e a morbimortalidade do paciente chagásico.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de dois milhões de indivíduos sejam portadores de cardiopatia crônica chagásica (CCC), que se manifesta clinicamente por IC, tromboembolismo e arritmias cardíacas (Rassi Jr *et al.*, 2009) e complicações cardíacas que alcançam cerca de 30% dos casos de indivíduos chagásicos (Marin-Neto *et al.*, 2007). Em estágios mais avançados da doença ocorrem alterações da função cardíaca o que predispõe pacientes chagásicos à morte súbita (Köberle, 1968; Rossi, 1990).

Embora intensamente estudada, a fisiopatogenia da cardiomiopatia chagásica crônica ainda não é completamente compreendida (Prata, 2001). Particularmente desafiadora é a caracterização dos mecanismos lesivos envolvidos numa lenta progressão da disfunção miocárdica, ou a rápida eclosão da agressão miocárdica, na fase crônica da doença (Bestetti, 2014).

A insuficiência cardíaca nos pacientes com doença de Chagas está associada com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida, uma vez que não foram descritos casos de IC na cardiopatia chagásica com função ventricular esquerda preservada. A classe funcional avaliada pela classificação da New York Heart Association (NYHA) e a disfunção ventricular sistólica, avaliada pela FEVE são preditores de mortalidade, sendo que pacientes com tratamento clínico otimizado, em classe funcional IV (NYHA) e FEVE menor que 35% apresentam sobrevida de apenas 16% em 36 meses (Rassi e Rassi, 2007).

As principais cardiopatias associadas à IC no Brasil foram evidenciadas no estudo BREATHE (Albuquerque *et al.*, 2015). Foi demonstrado que, isoladamente, a isquêmica é a mais prevalente (30,3%), seguido pela hipertensiva (20,4%), dilatada (14,6%), valvular (12,4%), chagásica (10,8%) e outras (10,3%).

Independentemente do tipo de cardiopatia e sua fisiopatologia, os pacientes refratários podem ser encaminhados a tratamentos não farmacológicos complementares. Entre eles estão o transplante cardíaco e terapias cirúrgicas avançadas que inclui a terapia da ressincronização cardíaca (TRC) ou estimulação biventricular. Para isso é necessário que preencham critérios de indicação que sugiram dessincronismo cardíaco.

1.3. Dessincronismo cardíaco

A transição da estimulação de marcapasso convencional para a ressincronização multissítio não foi temporário (Cazeau, Gras, *et al.*, 2000). Sucessivos avanços no desenho dos sistemas de estimulação cardíaca artificial focaram em corrigir as más consequências da ativação em sequência das câmaras cardíacas, como tentativa de sincronizar as várias fases de contração e relaxamento do miocárdio. O fenômeno de dessincronismo é consequência de uma progressiva, global ou focal degradação do miocárdio. Um fenômeno comumente encontrado nas cardiopatias é a gradual formação de fibrose intersticial substituindo a área normal

do miocárdio, causando, por consequência, a propagação heterogênea da atividade elétrica cardíaca. Essa heterogeneidade pode levar a dessincronismo elétrico e mecânico que atuam em três diferentes níveis: átrio-ventricular; interventricular e intraventricular.

1.3.1. Dessincronismo elétrico

Em condições normais, o miocárdio é ativado por uma onda elétrica de alta velocidade de forma uniforme que se propaga através do sistema His-Purkinje, resultando numa despolarização sincronizada dos ventrículos. Durante a instalação de cardiopatias, o substrato eletromecânico é alterado e fibras do sistema de condução são lesadas podendo modificar a velocidade e a uniformidade da propagação elétrica. Como resultado, a ativação de algumas áreas do coração é atrasada. Quando esse atraso é importante, o alargamento do complexo QRS no eletrocardiograma de 12 derivações se manifesta. Como o complexo QRS representa a soma vetorial das forças elétricas geradas pelo miocárdio durante o curso da sístole ventricular, seu alargamento sugere comprometimento da velocidade de condução, o que produz dessincronismo elétrico.

Existe uma relação direta entre duração do complexo QRS e depressão da FEVE (Leclercq *et al.*, 1995; Leclercq *et al.*, 1998). Adicionalmente, o aumento do QRS também se correlaciona diretamente com a piora dos sintomas. Enquanto a prevalência do QRS maior que 120 ms é de aproximadamente 20% na população geral com ICC, essa taxa sobe para aproximadamente 35% quando são avaliados pacientes com sintomas mais severos .

1.3.2. Dessincronismo Mecânico

O dessincronismo mecânico pode ser a manifestação física do dessincronismo elétrico. Existem três tipos de dessincronismo mecânico:

1. Dessincronismo átrio-ventricular (AV) ocorre pelo alargamento do intervalo átrio-ventricular ou pela ausência da condução via nó átrio-ventricular, geralmente associada à disfunção do sistema His-Purkinje.
2. Dessincronismo Interventricular é o dessincronismo entre os ventrículos direito e esquerdo, frequentemente ocorre por atraso do tempo de

ativação como resultado do BRE e podendo culminar com atraso entre os tempos de ejeção aórtico e pulmonar.

3. Dessincronismo intraventricular do ventrículo esquerdo ocorre mais comumente nos pacientes com BRE devido ao atraso da ativação elétrica da parede póstero-lateral do ventrículo esquerdo em relação ao septo interventricular e podendo ter, como consequência principal, a perda de eficiência na ejeção dessa câmara.

A TRC é um dos mais excitantes avanços no tratamento da ICC (Jaffe e Morin, 2014). Focando-se no dessincronismo ventricular, a ressincronização procura devolver as vantagens mecânicas que podem melhorar sintomas relacionados à disfunção miocárdica grave, condição que afeta ao menos um terço dos pacientes com sintomas avançados de ICC e diminuir a mortalidade.

1.4. Bases da Ressincronização Cardíaca Artificial

Os primeiros esforços de ressincronização abordaram a ressincronização átrio-ventriculares (AV), como na descrição do marcapasso VAT (Johnson *et al.*, 1978), seguida da preocupação com um melhor ajuste do intervalo AV (Hochleitner *et al.*, 1990; Hochleitner *et al.*, 1992).

A associação entre BRE e a perda da contribuição septal na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (Leyva *et al.*, 2014), assim como a redução do tempo de enchimento diastólico começou a ser evidenciada na década de 1980 com a ventriculografia em estudo cintilográfico que tinha a capacidade de mostrar as alterações regionais de forma segmentar nessa câmara cardíaca (Grines *et al.*, 1989). Nos anos 90, uma correlação entre dessincronismo elétrico e função ventricular esquerdo começa a ser investigada quando evidências sugerem que distúrbio no sistema de condução leva um estímulo com propagação lenta pelo tecido miocárdico com prejuízo mecânico.

A primeira estimulação simultânea biventricular ocorreu em 1979 (Befeler *et al.*, 1979) e tinha como finalidade avaliar arritmias. Em 1987, Mower (Bakker *et al.*, 2000) patenteou o conceito “estimulação biventricular” explicitamente focando no tratamento da insuficiência cardíaca.

A seguir, o sistema de estimulação quatro câmaras que reduzia a pressão capilar pulmonar de encunhamento e aumentava o débito cardíaco foi descrito por Cazeau e col. (Cazeau *et al.*, 1994). O grupo de Daubert (Daubert *et al.*, 1998) posteriormente descreveu o implante de ressincronizador totalmente transvenoso combinado com a inovadora técnica *over-the-wire* de Auricchio e col. (Auricchio, Klein, *et al.*, 1999), aumentando o arsenal cirúrgico e impulsionando a TRC. Leclercq e col. (Leclercq *et al.*, 1995) mostraram benefícios hemodinâmicos da TRC, em comparação a estimulação AAI, enquanto Auricchio e col. (Auricchio, Stellbrink, Block, *et al.*, 1999) demonstraram que a mudança do intervalo AV levava a alterações das pressões de enchimento ventriculares e da pressão de pulso aórtica.

Em 2000, Bakker e col. (Bakker *et al.*, 2000) publicaram a utilização do marcapasso dupla-câmara com um adaptador em “Y” no canal ventricular, demonstrando que a estimulação biventricular aumentava a capacidade funcional do ventrículo esquerdo.

1.5. Evolução da estimulação biventricular

Nos anos 1990, a estimulação ventricular esquerda isolada, em substituição a estimulação ventricular direita convencional, parecia mais favorável do ponto de vista hemodinâmico (Bax *et al.*, 2004), mas havia pouco interesse em abandonar o sítio de estimulação tradicional no ventrículo direito.

Durante esse período, havia muita discussão a respeito de possíveis benefícios da estimulação de mais de um sítio nos ventrículos. Muitos estudos embasaram tal discussão, dando o pontapé inicial para era da TRC.

Cazeau *et al.* (Cazeau, Lazarus, *et al.*, 2000) analisaram o conceito de assincronia cardíaca, definido como uma propagação heterogênea da atividade elétrica do coração que ocorre como consequência de uma degradação progressiva focal ou global do miocárdio. Ainda em 2000, Leclercq *et al.* (Leclercq *et al.*, 2000) apresentam a experiência piloto com marca-passo biventricular para tratamento da IC avançada, onde citam as indicações para o procedimento: cardiomiopatia dilatada, classe funcional III ou IV (NYHA) e atraso na condução intraventricular do estímulo elétrico.

A partir desse momento, estudos clínicos randomizados sobre TRC (Auricchio, Stellbrink, Block, *et al.*, 1999; Cazeau *et al.*, 2001; Abraham *et al.*, 2002;

Higgins *et al.*, 2003; Bristow *et al.*, 2004; Cleland, Coletta, *et al.*, 2005; Cleland, Daubert, Erdmann, Freemantle, Gras, Kappenberger, Klein, *et al.*, 2005) consolidaram essa terapêutica para IC.

1.6. Estudos consolidando a Ressincronização Cardíaca

O primeiro estudo randomizado para avaliação dos benefícios da TRC em pacientes com IC moderada a grave foi o PATH-CHF (Auricchio, Stellbrink, Sack, *et al.*, 1999) que demonstrou num modelo *crossover* considerável ganho de qualidade de vida ao paciente quando a estimulação ventricular esquerda estava ativada.

O MUSTIC trial (Cazeau *et al.*, 2001) foi o primeiro grande estudo a demonstrar benefícios clínicos com o advento da TRC. Esse estudo randomizado com *crossover* de terapias mostrou significativo ganho na distância do teste de caminhada de 6 minutos e melhora na qualidade de vida e melhora no consumo de oxigênio nos pacientes submetidos à TRC. Adicionalmente, houve preferência dos pacientes pelo modo em ressincronização durante o estudo, mas não foi capaz de demonstrar diminuição da mortalidade. Entretanto, MUSTIC foi o primeiro estudo a demonstrar melhora clínica, abrindo caminho para os estudos randomizados controlados seguintes.

O estudo MIRACLE (Abraham *et al.*, 2004) incluiu pacientes com critérios semelhantes ao MUSTIC, porém com QRS igual ou maior a 130 milissegundos. Todos os pacientes receberam implante de ressincronizador e foram randomizados para estimulação biventricular ou sem estimulação por seis meses de seguimento (Abraham *et al.*, 2002). Houve aumento significativo precoce da distância percorrida antes dos 3 meses de evolução no grupo ressincronizado. Adicionalmente, o estudo MIRACLE concluiu que a TRC reduziu desfecho secundário combinado de hospitalização por ICC ou morte. Apesar dos resultados positivos, o estudo não apresentou poder suficiente para mostrar diminuição da mortalidade.

Em seguida, o estudo COMPANION (Bristow *et al.*, 2004) investiu na tentativa de detecção de redução de morbimortalidade posicionando como desfecho primário combinado, morte ou hospitalização por qualquer causa. O estudo tinha três braços de tratamento: paciente randomizado para terapêutica medicamentosa otimizada (OMT) isoladamente; OMT associada à TRC exclusiva ou OMT associada à TRC com cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). Como resultado após um

ano, o braço TRC associada ao CDI, mas não o braço TRC, teve redução significativa na mortalidade de uma forma geral quando comparado ao braço OMT. O braço TRC não obteve poder estatístico para demonstrar redução de mortalidade. Os expressivos resultados do estudo COMPANION mostraram benefício da mortalidade e sugeriu que a TRC poderia reduzir a mortalidade, mesmo na ausência do CDI. Nesse momento, estudos sobre a TRC associada ao CDI ganharam força.

O estudo CARE-HF publicado em 2005 tentou clarificar um possível benefício na mortalidade dos pacientes independente do benefício da presença do CDI (Cleland, Daubert, Erdmann, Freemantle, Gras, Kappenberger, Tavazzi, *et al.*, 2005). Seu diferencial foi confirmar a presença de dessincronismo mecânico nos pacientes com QRS com duração entre 120 e 150 ms com ecocardiografia para que eles fossem incluídos no estudo. Isso ocorreu em apenas 8% dos pacientes selecionados. A maioria dos pacientes randomizados para o CARE-HF apresentavam QRS bastante alargados (mediana de 160 ms). Como resultado, a TRC foi associada à redução significativa (26%) de todas as causas de mortalidade e hospitalização por evento cardiovascular maior.

O mais importante foi que o CARE-HF foi o primeiro estudo que mostrou definitivamente que a TRC reduz mortalidade, mesmo na ausência do cardioversor-desfibrilador implantável. Por esse motivo, ele foi considerado um divisor de águas, utiliza eco com QRS entre 120-150ms na indicação TRC.

1.7. A associação da TRC com CDI

A eficácia da TRC associada ao CDI em IC moderada foi sugerida, inicialmente, pelo estudo CONTAK CD (Higgins *et al.*, 2003), o qual demonstrou remodelamento reverso do ventrículo esquerdo desde os pacientes CF II até IV (NYHA). No estudo MIRACLE ICD II (Abraham *et al.*, 2004), no qual foram incluídos pacientes CF II (NYHA), CRT-D levou a remodelamento reverso do ventrículo esquerdo quando comparado ao CDI isoladamente.

Subsequentemente, o estudo MADIT-CRT randomizou pacientes com FEVE igual ou menor que, QRS maior que 150 ms para implante de CDI ou TRC associada ao CDI (Moss *et al.*, 2009). Esse estudo incluiu pacientes com IC moderada (classe funcional I-II NYHA), grupo que era excluído em outros estudos sobre TRC. Mostrou que a presença da TRC reduz em 29% os eventos de IC no

desfecho primário, definido por necessidade de diuréticos intravenoso e mortalidade. Entretanto, as análises mostraram que essa redução foi derivada quase que exclusivamente da necessidade de compensação da IC, enfraquecendo o impacto do estudo. Por fim, o MADIT-CRT demonstrou que os pacientes moderadamente sintomáticos devem se beneficiar da TRC.

O estudo RAFT (Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory HF) é um dos mais recentes estudos randomizados de TRC. Seguiu as etapas do estudo CARE-HF para delinear a vantagem na mortalidade conferida a TRC, independentemente do CDI (Tang *et al.*, 2010). Foram randomizados 1,798 pacientes com NYHA CF II-III, FEVE de 30% ou menos, e duração do QRS de 120 ms ou mais para receber CDI isoladamente ou TRC associado ao CDI. O estudo demonstrou que a TRC causa redução de 7% do desfecho primário (morte de qualquer causa ou hospitalização por IC). O estudo RAFT confirmou os benefícios da TRC sobre o implante de CDI isoladamente.

1.8. TRC e Doença de Chagas

Os estudos acima descritos incluíram pacientes com cardiopatias isquêmicas, dilatadas idiopáticas, valvares, hipertensivas entre outras, mas não incluíram chagásicos. A TRC tem sido pouco estudada nessa população e sua aplicação mantém-se controversa. O principal motivo é a falta de estudos comparativos, com grande número de pacientes que sustentem de forma definitiva sua indicação. As características dessa cardiopatia são outro motivo de dificuldade de inclusão dessa população na TRC. Em geral, o paciente chagásico apresenta bloqueio de ramo direito no eletrocardiograma por vezes associado a bloqueio divisional do ramo esquerdo, frequentemente com QRS menores que 150 milissegundos ao invés do bloqueio de ramo esquerdo considerado, classicamente, como melhor parâmetro eletrocardiográfico para que haja resposta satisfatória à TRC (Moss *et al.*, 2009).

No estudo retrospectivo realizado por Martinelli-Filho e col (Filho, 2013) que comparou pacientes submetidos à TRC com diferentes cardiopatias crônicas avançadas, foi mostrado que embora a ressincronização tenha impacto positivo sobre o comportamento clínico de pacientes doença de Chagas, o prognóstico a longo prazo é pior em relação a outras cardiopatias. Apesar da melhora sintomática

observada, os pacientes com CCC apresentaram sobrevida significativamente inferior, com risco de óbito três vezes maior em comparação com as outras cardiopatias.

Silva e col. (Silva *et al.*, 2008) demonstraram que os pacientes com IC e Doença de Chagas apresentam melhora clínica após a TRC quando estão dependentes de estimulação cardíaca convencional, incluindo melhora na FEVE e classe funcional. O estudo COMBAT (Martinelli Filho *et al.*, 2010) também mostrou benefícios aos pacientes com cardiopatia chagásica CF II-IV e FEVE menor que 40%, quando se optava por implante de ressincronizador cardíaco ao invés de marcapasso bicameral com estimulação isolada do VD no bloqueio atrioventricular avançado. Foi evidenciada melhora de CF, qualidade de vida, FEVE e volume sistólico quando foi usada a TRC.

O único estudo prospectivo específico para cardiopatia chagásica foi realizado por Araújo e col. (Araújo *et al.*, 2014) cujo objetivo foi analisar a evolução clínica dos pacientes portadores de cardiopatia chagásica com insuficiência cardíaca avançada e terapia farmacológica otimizada submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, demonstrando resposta satisfatória nesse grupo de pacientes.

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

1. Avaliar a TRC nos pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), miocardiopatia isquêmica (ISQ) e miocardiopatia não-isquêmica não-chagásica (NINC), associados ou não ao CDI, no HC-FMRP-USP.
2. Avaliar as complicações hospitalares associadas à TRC.
3. Avaliar quais variáveis influenciam na mortalidade durante o seguimento clínico desses pacientes.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Desenho e local do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo dos pacientes submetidos à terapia da ressincronização cardíaca no período de julho de 2007 a dezembro de 2016 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Os dados foram obtidos mediante análise dos prontuários médicos.

Os pacientes foram divididos em três grupos, conforme o tipo de cardiopatia que apresentavam:

- a) Grupo cardiopatia crônica chagásica (CCC);
- b) Grupo cardiopatia isquêmica (ISQ);
- c) Grupo cardiopatia não-isquêmica não-chagásica (NINC).

Os dados sobre o tipo de cardiopatia pré-existente foram coletados nos ambulatórios de clínica cardiológica onde os pacientes eram seguidos ou a partir de exames complementares realizados durante internação. As cardiopatias isquêmicas eram confirmadas por estudo anatômico como cineangiocoronariografia ou angiotomografia de coronárias e complementadas, conforme a necessidade com avaliação de isquemia com ecocardiografia com stress ou medicina nuclear. A doença de Chagas era confirmada por teste inicial de imunofluorescência indireta para pesquisa de anticorpos IgG anti *Trypanosoma cruzi*; ou teste imunoenzimático ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). As demais cardiopatias foram incluídas com não-isquêmicas não-chagásicas.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP da FMRP-USP sob processo HCRP número 14533/2017.

3.2. População estudada e coleta e dados

Foram incluídos no estudo todos os pacientes maiores de 18 anos, independentemente da raça e sexo, submetidos a implante de ressincronizador cardíaco, associado ou não ao cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). Foram considerados apenas os pacientes submetidos ao primeiro implante de

ressincronizador cardíaco, independentemente da presença prévia de marcapasso convencional ou cardioversor-desfibrilador implantável.

CrITÉRIOS de exclusão

Foram excluídos os pacientes submetidos a outros procedimentos de implante ou troca de dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis ou foram submetidos a outros procedimentos cardiovasculares concomitantemente.

Indicação e seguimento ambulatorial

Os critérios para indicação para TRC obedeceram ao protocolo institucional que segue as Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (Martinelli Filho M e Jtm, 2007).

Os retornos para avaliação do marcapasso foram realizados conforme rotina do serviço: primeira consulta após duas semanas de implante; segunda consulta, 3 meses após implante e a partir de então a cada 6 meses. Os retornos no ambulatório de insuficiência cardíaca foram realizados a partir da primeira semana após alta hospitalar e reagendados conforme necessidade clínica de cada paciente.

Informações clínicas pré-operatórias

- a) Classe funcional conforme padronizado pela New York Heart Association (NYHA) coletados no ambulatório de insuficiência cardíaca, preferencialmente;
- b) Presença de insuficiência renal crônica (IRC) considerada quando creatinina sérica era maior que 1,5 mg/dl ou paciente era portador de insuficiência renal em tratamento;
- c) Presença de diabetes mellitus (DM);
- d) Presença de fibrilação atrial crônica (FAC)
- e) Uso de medicações: beta-bloqueadores; inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensinas; espironolactona; digital; diuréticos; nitrato; amiodarona; outros vasodilatadores;

- f) Dados eletrocardiográficos pré-operatórios: ritmo, presença de bloqueio átrio-ventricular, morfologia e largura do QRS do último ECG realizado previamente ao implante;
- g) Dados ecocardiográficos: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) obtida no último ecocardiograma pré-operatório, sendo substituído pela FEVE na ventriculografia radiossotópica quando ecocardiograma mostrava somente grau de disfunção ventricular; diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) em milímetros; grau de insuficiência mitral classificado como ausente, leve, moderada ou grave; grau de disfunção sistólica do ventrículo direito classificado como ausente, leve, moderada ou grave em leve, moderado ou acentuado.

Dados operatórios

- a) Data do implante do ressincronizador cardíaco;
- b) Tipo de dispositivo implantado: TRC com ou sem CDI;
- c) Necessidade de conversão de implante do eletrodo do VE via seio coronariano para toracotomia;
- d) Troca de sistema de marcapasso convencional para TRC ou de CDI para TRC associado ao CDI.

Informações clínicas pós-operatórias

- a) Avaliação de complicações cirúrgicas precoces: presença ou não de deslocamento de eletrodo diagnosticado com a associação da avaliação eletrônica e exames complementares (Radiografia simples de tórax e eletrocardiograma de 12 derivações), pneumotórax, paralisia do nervo frênico mesmo que transitório, endocardite infecciosa, lesão do seio coronariano, sangramento pós-operatório, infecção de loja do gerador, presença de hematoma em loja do gerador com necessidade ou não de reabordagem cirúrgica, necessidade de reposicionamento de eletrodos e quais. Foram consideradas complicações precoces todas aquelas ocorridas na mesma internação do implante do dispositivo ou até 30 dias da alta hospitalar;

- b) Avaliação das intercorrências clínicas: pneumonia, descompensação pós-operatória da IC, insuficiência renal aguda pós-operatória considerada como aumento maior que 50% da creatinina em relação ao valor basal, desde que seja superior a 1,5 ou necessidade de diálise, presença de arritmias cardíacas ou internação por arritmia, necessidade de aminas vasoativas, Foram consideradas complicações precoces todas aquelas ocorridas na mesma internação do implante do dispositivo ou até 30 dias da alta hospitalar;
- c) Óbito hospitalar: Óbito ocorrido na mesma internação do implante do dispositivo, independente do tempo de permanência hospitalar, ou até 30 dias da alta após esse procedimento cirúrgico;
- d) Taxa de estimulação ventricular coletada ambulatorialmente após otimização da programação. Essa variável foi coletada nos dados estatísticos durante avaliação do dispositivo por telemetria; sendo considerada a porcentagem de estimulação ventricular desde a interrogação prévia do dispositivo;
- e) Dado eletrocardiográfico pós-operatório: largura do QRS foi coletada no ECG logo após o implante ou logo após reprogramação visando estreitamento do QRS ou após ecocardiograma visando otimização da programação;
- f) Dados ecocardiográficos pós-operatórios: Os exames foram realizados entre quarto e sexto mês de pós-operatório. O exame poderia ser adiantado ou atrasado em caso de descompensação da IC. Foram coletados: data do ecocardiograma, FEVE, sendo substituído pela FEVE na ventriculografia radiosotópica quando ecocardiograma mostrava somente grau de disfunção ventricular esquerda; diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo em milímetros; grau de insuficiência mitral classificado como ausente, leve, moderada ou grave; grau de disfunção sistólica do ventrículo direito classificado como ausente, leve, moderada ou grave em leve, moderado ou acentuado.

3.3. Técnica operatória

Todos os pacientes foram submetidos ao procedimento cirúrgico no Centro Cirúrgico do HCRP utilizando mesa radiotransparente e intensificador de imagem com capacidade de gravação dinâmica de imagem (arteriografia/venografia).

3.4.1. Anestesia

Todos os pacientes foram submetidos à anestesia geral com intubação orotraqueal. A escolha das medicações e tática anestésica ficaram a critério do anestesiológico. Todos os pacientes foram monitorizados com eletrocardiograma contínuo, oximetria de pulso e pressão arterial contínua invasiva com cateter intra-arterial posicionado em uma das artérias radiais, conforme a conveniência do cirurgião.

3.4.2. Procedimento cirúrgico

Todos os pacientes foram colocados em semilateral direito apoiados em coxim longitudinal posicionado sob o ombro esquerdo e região lateral do hemitórax esquerdo. O paciente ficava preparado para implante endocavitário do eletrodo ventricular via cateterização do seio coronariano. Em caso de insucesso dessa via de implante, era feita rotação lateral direita da mesa cirúrgica deixando o paciente em posição para toracotomia anterolateral esquerda.

A incisão cirúrgica foi transversa infraclavicular esquerda abaixo da clavícula em 3 cm, como rotina, optando-se por acesso ipsilateral ao dispositivo previamente implantado em mudança de sistema.

Acesso venoso para introdução dos eletrodos foi realizado por punção de veia subclávia pela técnica de Seldinger, preferencialmente. Como segunda opção, dissecação da veia cefálica poderia ser realizada.

Após passagem dos fios-guia, o eletrodo ventricular direito era implantado. A seguir, passava-se a bainha de cateterização do seio coronariano por outro fio-guia e fazia-se a tentativa de acesso dele. Havendo sucesso, posicionava o cateter-balão de venografia ou, muitas vezes, um cateter de Swan-Ganz, seguido da insuflação do balão e injeção de contraste não iônico. Decidida a veia tributária alvo,

sempre optando-se pela estimulação ântero-lateral ou pósterio-lateral, era passado fio-guia 0,14 para tentativa de acesso, seguida de eletrodo ventricular esquerdo *over-the-wire*. Após realização dos testes eletrofisiológicos, a bainha era retirada. Então o eletrodo atrial era passado por introdutor e posicionado, preferencialmente, no apêndice atrial direito, quando seu uso era indicado.

Quando havia falha de cateterização do seio coronariano, dificuldade de acesso de veia tributária em posição adequada, ausência de progressão do eletrodo em uma veia fina, não se conseguia parâmetros adequados do eletrodo na posição-alvo ou quando havia estimulação frênica optava-se pela conversão para via aberta e posição de eletrodo epicárdico diretamente no ventrículo esquerdo.

3.4.4. TRC via epicárdica

Havendo impossibilidade do implante endocavitário do eletrodo ventricular esquerdo, realizava-se rotação lateral direta da mesa cirúrgica, expondo a região anterolateral do hemitórax esquerdo do paciente. Então, uma incisão paralela aos arcos costais para toracotomia, preferencialmente reduzida, era realizada, mas seu tamanho, assim como uso de dreno pleural dependiam da experiência do cirurgião. Em mulheres, era optada pela incisão sobre o sulco inframamário esquerdo.

Uma vez acessado o tecido subcutâneo, abaixo da fascia superficial torácica, era escolhido o espaço intercostal mais adequado para abordagem pleural. Após a abertura da musculatura intercostal, o pulmão era rebatido, expondo o pericárdio. Nesse momento, era identificada a posição do nervo frênico para realização de incisão paralela a ele sobre o sítio de implante desejado.

Posição do eletrodo epicárdico mais utilizada foi anterolateral. Após posicionamento, realizava-se os testes dos parâmetros eletrofisiológicos. A seguir, o eletrodo era levado até a loja do gerador através de seu conector pela técnica de tunelização subcutânea. O espaço intercostal era fechado com 3 pontos separados de poliglactina 910 número 0, a sutura dos demais planos das incisões era realizada de forma contínua com poliglactina 910 número 2-0 e 3-0.

Na maioria dos casos, a opção do cirurgião foi não deixar dreno no pós-operatório. Para tanto, durante o fechamento, um dreno pleural fino multiperfurado era deixado através da incisão com a extremidade externa mergulhada em selo

d'água. Quando a sutura do tecido subcutâneo era finalizada, ele era retirado sob manobra de Valsalva, com expansibilidade pulmonar checado na radioscopia.

3.5. Critério de resposta

O critério para definição de “Resposta clínica à TRC” foi a redução de pelo menos uma classe funcional segundo a NYHA, comparando a classe imediatamente antes do implante e a avaliada nos 12 meses após a TRC.

O desfecho primário foi óbito por qualquer causa no período do estudo. Foi considerado dado “censurado” quando o evento primário não aconteceu até o final do período de observação do estudo ou por perda de seguimento no HCFMRP USP durante o período do estudo.

As circunstâncias da morte foram revisadas conforme a causa e classificadas em cardíaca, não-cardíaca ou desconhecida.

3.6. Análise estatística

Os resultados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou proporções. Para as comparações de variáveis intervalares ou ordinais antes e após o tratamento utilizou-se o teste de Wilcoxon, e para a comparação entre os grupos utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis com o pós-teste de Dunn-Bonferroni. Para a comparação de proporções foi utilizado o teste exato de Fisher.

A análise de sobrevida foi feita utilizando-se o método de Kaplan-Meier com o “Long rank test” para comparar a sobrevida entre os grupos. Para a análise das variáveis associadas à mortalidade pós-implante utilizou-se a análise de regressão de Cox.

Para a obtenção das curvas de sobrevida conforme Kaplan-Meier foi utilizado o software Medcalc versão 18.0 (Medcalc Software) e para as demais análises foi utilizado o software IBM SPSS Statistics versão 22 (IBM Corp.). O nível de significância adotado foi de 0,05.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Foram operados 98 pacientes no período estudado, sendo 42 (42,9%) com CCC, 13 (13,3%) com ISQ e 43 (43,9%) com NINC. O grupo NINC continha as seguintes cardiopatias: idiopáticas: 29 indivíduos (67,4%); hipertensivas: 11 (25,6%) e outras: 3 casos (7%) que incluem puerperal, valvar e alcoólica.

O implante do eletrodo no ventrículo esquerdo foi realizado por cateterização de seio coronariano em 66 pacientes (67,3%) e houve necessidade de implante epicárdico mediante toracotomia esquerda em 32 pacientes (32,7%). A necessidade de implante de eletrodo do ventrículo esquerdo via epicárdica não foi diferente entre os grupos (tabela 11).

A mudança de sistema representou 14,2% dos procedimentos cirúrgicos. Dessas mudanças, em 9 pacientes foi realizada troca de marcapasso convencional para TRC (64,2% das trocas), em 3 pacientes foi realizada troca de CDI para TRC associada ao CDI (21,4% das trocas) e em 2 pacientes houve mudança de marcapasso para TRC associada ao CDI (14,2% dos casos). O grupo CCC apresentou maior taxa de mudança de sistema que ocorreu em 13 pacientes (31,0%); no grupo ISQ não houve essa troca e no NINC, ocorreu em um paciente (2,3%) com $p < 0,001$.

O número de pacientes que receberam implante de ressincronizador foi 70 (71,42%) e TRC associado ao CDI foi 28 (28,58%).

4.1. Características clínicas

As características clínicas estudadas estão descritas na tabela 1. A única variável que apresentou diferença estatisticamente significativa entre os três grupos presença do gênero masculino, maior no grupo ISQ.

Tabela 1 - Características clínicas pré-operatórias.

Gênero	Masculino	CCC		ISQ		NINC	
		n	%	n	%	n	%
		25	59,5%	12	92,3%	24	55,8%
Idade			60,4±12,8		65,8±5,8		58,2±13,7
Associado ao CDI	TRC	29	69,0%	9	69,2%	32	74,4%
	TRC+CDI	13	31,0%	4	30,8%	11	25,6%
	CF I	1	2,4%	1	7,7%	2	4,8%
CF Pré-TRC	CF II	4	9,5%	3	23,1%	7	16,7%
	CF III	32	76,2%	7	53,8%	28	66,7%
	CF IV	5	11,9%	2	15,4%	5	11,9%
DM		8	19,0%	7	53,8%	12	27,9%
Fibrilação Atrial		6	14,3%	2	15,4%	6	14,0%
IRC		13	31,0%	7	53,8%	16	37,2%
IECA/BRA		34	81,0%	10	76,9%	32	74,4%
Betabloqueador		35	83,3%	12	92,3%	39	90,7%
Espironolactona		29	69,0%	7	53,8%	30	69,8%
Diuréticos		40	95,2%	11	84,6%	39	90,7%
Amiodarona		19	45,2%	5	38,5%	10	23,3%
Nitrato		19	45,2%	9	69,2%	27	62,8%
Levotiroxina		13	31,0%	1	7,7%	10	23,3%
Hidralazina		19	45,2%	8	61,5%	24	55,8%
Digital		21	50,0%	5	38,5%	23	53,5%

CCC: cardiopatia crônica chagásica; ISQ: cardiopatia isquêmica; NINC: cardiopatia não-isquêmica e não-chagásica; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; TRC+CDI: terapia da resincronização cardíaca associada ao cardioversor-desfibrilador implantável; CF pré-TRC: classe funcional (NYHA) antes da terapia de resincronização cardíaca; DM: diabetes mellitus; IRC: insuficiência renal crônica; IECA/BRA: inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueador do receptor da angiotensina.

Em comparação aos parâmetros eletrocardiográficos pré-operatórios, houve presença de fibrilação atrial (FA) ou flutter atrial em 14 pacientes (14,3%) distribuídos de forma semelhante entre os grupos (tabela 2).

Em relação aos bloqueios de condução intraventricular, o levantamento mostrou que estavam ausentes em 9,2% dos pacientes. Globalmente, o BRE foi o bloqueio mais prevalente e ocorreu em 68 pacientes (69,3%), porém, quando analisamos sua incidência em cada grupo, vimos que tanto a prevalência do BRE espontâneo quanto o BRE induzido tiveram ocorrências diferentes na comparação dos grupos (tabela 2). Em relação a largura do QRS, não houve diferença significativa entre os grupos no pré-operatório, nem tampouco no pós-operatório.

Comparando os parâmetros ecocardiográficos nos três grupos no pré-operatório, pudemos observar que não houve diferenças estatisticamente significativas entre eles na avaliação da FEVE, DDFVE, insuficiência mitral independente do grau de regurgitação. Foi optado pela desconsideração da variável disfunção do VD, pois há uma grande quantidade de dados inexistentes entre os indivíduos dos grupos (tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas no eletrocardiograma e ecocardiograma pré-operatórios dentro de cada grupo de cardiopatia.

		CCC		ISQ		NINC		p
		n	%	n	%	n	%	
Tipo de Bloqueio de Ramo	ausente	38	90%	12	92%	39	91%	0,980
	BRE	15	39%	11	92%	34	87%	<0,001
	BRD	4	10%	0	0,0%	1	2,6%	0,273
	BRD+ACINE	10	26%	1	8%	3	8%	0,068
	BRE induzido	8	21,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,003
	ACINE	1	2,6%	0	0,0%	1	2,6%	0,852
Largura QRS (ms)		161,07±31,92		153,85±36,00		158,35±25,86		0,767
FEVE (%)		26,26±7,33		27,08±5,42		24,63±7,15		0,273
Grau de Insuficiência Mitral		38	44%	10	11%	38	44%	0,277
	leve	19	47%	9	81%	24	60%	0,451
	moderada	16	40%	2	18%	14	35%	
	grave	4	10,0%	0	0,0%	2	5%	
DDFVE (mm)		68,32±8,39		67,69±8,71		73,00±11,77		0,102

CCC: cardiopatia crônica chagásica; ISQ: cardiopatia isquêmica; NINC: cardiopatia não-isquêmica e não-chagásica; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; ACINE: alteração de condução intraventricular não específica; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo.

Quando olhamos esses mesmos parâmetros ecocardiográficos e comparamos com o resultado pós-operatório, vimos que a FEVE aumentou e o DDFVE diminuiu após TRC somente no grupo NINC. Nos demais, não houveram aumentos considerados estatisticamente significativos (tabela 3 e 4).

Tabela 3 - Comparação entre FEVE pré e pós-operatória dentro de cada grupo de cardiopatia.

	FEVE pré média (%)	FEVE pós média (%)	P
Chagásico	26±7	26±9	0,483
Isquêmico	27±5	34±10	0,159
Não-isquêmico não-chagásico	24±7	30±12	0,001

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 4 - Comparação entre DDFVE pré e pós-operatório dentro de cada grupo de cardiopatia.

	DDFVE pré média (mm)	DDFVE pós média (mm)	P
Chagásico	68±8	65±9	0,665
Isquêmico	68±9	65±8	0,059
Não-isquêmico não-chagásico	73±12	69±14	0,015

DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo.

O único parâmetro eletrocardiográfico pós-operatório comparado ao resultado pré-operatório foi largura do complexo QRS. Houve redução da largura do QRS nos três grupos após TRC; porém essa diminuição foi significativa nos grupos CCC e NINC.

Tabela 5 - Comparação entre largura do QRS pré e pós-operatória dentro de cada grupo de cardiopatia.

	Largura QRS pré média (ms)	Largura QRS pós média (ms)	P
Chagásico	161±32	139±31	0,001
Isquêmico	154±37	134±16	0,052
Não-isquêmico não-chagásico	160±25	135±25	<0,001

Considerando o grau de insuficiência mitral uma variável de *ranking*; a comparação do grau desse parâmetro pós-operatório em relação ao pré-operatório não mostrou redução significativa após a ressincronização cardíaca, independentemente do grupo estudado (tabela 6). Também não houve mudança na distribuição dos diferentes graus de insuficiência mitral, mantendo no pós-operatório quando comparados ao pré-operatório (tabela 7).

Tabela 6 - Comparação entre Grau de Insuficiência Mitral pré e pós-operatório dentro de cada grupo de cardiopatia.

	IM pré grau médio	IM pós grau médio	P
Chagásico	1,7±0,8	1,60±0,8	1,0
Isquêmico	1,1±0,5	1,0±0,3	1,0
Não-isquêmico não-chagásicos	1,4±0,7	1,3±0,6	0,317

Graus de regurgitação (0: ausência; 1: leve; 2: moderada; 3: grave).

Tabela 7 - Incidência dos graus de IM nos grupos de cardiopatia no pré e no pós-operatório.

Grupos		CCC		ISQ		NINC	
		n	%	n	%	n	%
IM Pré	Ausente	0	0,0%	1	33,3%	2	66,7%
	Leve	18	36,7%	8	16,3%	23	46,9%
	Moderada	15	50,0%	2	6,7%	13	43,3%
	Grave	4	66,7%	0	0,0%	2	33,3%
	Prótese	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
IM Pós	Ausente	1	33,3%	1	33,3%	1	33,3%
	Leve	14	30,4%	9	19,6%	23	50,0%
	Moderada	11	50,0%	0	0,0%	11	50,0%
	Acentuada	2	66,7%	0	0,0%	1	33,3%
	Prótese	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%

CCC: cardiopatia crônica chagásica; ISQ: cardiopatia isquêmica; NINC: cardiopatia não-isquêmica e não-chagásica; IM: insuficiência mitral.

A mais importante variável de resposta clínica pós-operatória foi a comparação da CF no pré e pós-TRC.

Considerando a CF uma variável de *ranking*, houve redução significativa do valor médio da CF nos três grupos após TRC (tabela 8). Também houve uma mudança na distribuição nas diferentes CF, concentrando mais indivíduos nas CF menores no pós-operatório quando comparados ao pré-operatório (tabela 9).

Tabela 8 - Comparação entre os graus de classe funcional (NYHA) no pré e pós-operatório dentro de cada grupo de cardiopatia.

	CF pré média	CF pós média	P
Chagásico	3,0±0,6	2,5±0,8	0,002
Isquêmico	2,7±0,8	2,1±0,7	0,020
Não-Isquêmico não-chagásicos	2,9±0,6	2,1±0,8	<0,001

CF: classe funcional.

Tabela 9 - Incidência dos graus de CF nos grupos de cardiopatia no pré e no pós-operatório.

		CCC		ISQ		NINC	
		n	%	n	%	n	%
CF Pré	CF I	1	2,5%	1	8,3%	1	2,5%
	CF II	4	10,0%	3	25,0%	7	17,5%
	CF III	30	75,0%	6	50,0%	28	70,0%
	CF IV	5	12,5%	2	16,7%	4	10,0%
CF Pós	CF I	3	7,9%	2	16,7%	8	19,5%
	CF II	16	42,1%	6	50,0%	23	56,1%
	CF III	14	36,8%	4	33,3%	8	19,5%
	CF IV	5	13,2%	0	0,0%	2	4,9%

CCC: cardiopatia crônica chagásica; ISQ: cardiopatia isquêmica; NINC: cardiopatia não-isquêmica e não-chagásica; CF: classe funcional.

4.2. Taxa de respondedores

A taxa de respondedores baseada na melhora de CF foi 60,0% (54 pacientes); havendo manutenção da mesma CF em 27 pacientes (30,0%) e piora da CF em 9 pacientes (10,0%). Quando avaliado por grupos, a resposta à TRC ocorre em 20 pacientes no grupo CCC (52,6%), 8 no ISQ (66,7%) e 26 no NINC (65,0%)(tabela 10).

Tabela 10 – Incidência da evolução da CF pós-operatória em relação a CF pré-operatória

		CCC		ISQ		NINC	
		n	%	n	%	n	%
Resposta CF	Piora	5	13,2	1	8,3	3	7,5
	Igual	13	34,2	3	25,0	11	27,5
	Melhora	20	52,6	8	66,7	26	65,0

CCC: cardiopatia crônica chagásica; ISQ: cardiopatia isquêmica; NINC: cardiopatia não-isquêmica e não-chagásica; CF: classe funcional

P= 0,833

Foram excluídos da análise os óbitos hospitalares

4.3. Taxa de estimulação

A porcentagem de estimulação biventricular foi avaliada ambulatorialmente através da estatística dos dispositivos cardíacos implantados. A aqui chamada de taxa de estimulação ventricular da TRC foi semelhante nos três grupos (tabela 11).

Tabela 11 - Taxa Estimulação.

	CCC	ISQ	NINC	p
Taxa de Estimulação (%)	96,8±5,0	96,9±5,6	96,8±4,0	0,750

CCC: cardiopatia crônica chagásica; ISQ: cardiopatia isquêmica; NINC: cardiopatia não-isquêmica e não-chagásica.

4.4. Avaliação das complicações pós-operatórias

A taxa de óbito hospitalar foi 5,1%.

Ocorreram 16 complicações cirúrgicas em 16 pacientes diferentes (16,3%) (tabela 12).

As intercorrências clínicas foram 37 eventos (tabela 13) ocorridos em 23 pacientes (23,46%), sendo que 56,25% delas foi insuficiência renal aguda ou crônica agudizada, principalmente, pela utilização de contraste iodado não iônico na venografia. Em nenhuma delas, Entre as pneumonias tratadas, três foram relacionadas à ventilação mecânica e ocorreram em dois pacientes com choque cardiogênico no pós-operatório e uma no paciente com grave sangramento após toracotomia e que necessitou de reabordagem cirúrgica. As outras duas pneumonias foram consideradas como: uma sendo comunitária e outra como complicação de uma sinusite comunitária.

Dois pacientes apresentaram hematoma de loja sem necessidade de abordagem cirúrgica e ambos eram do grupo NINC.

As causas de óbito tardio, assim como a distribuição das complicações por tipo de cardiopatia estão na tabela 12.

Tabela 12 - Mortalidade cirúrgica, mortalidade tardia, necessidade de conversão para implante epicárdico, complicações cirúrgicas.

Evolução pós-operatória		CCC		ISQ		NINC		p
		n	%	n	%	n	%	
Óbito cirúrgico		2	4,8	1	7,7	2	4,7	0,691
Causa Óbito tardio	Cardíaca	12	52	0	0	8	50	0,462
	Não-Cardíaca	6	26	2	100	5	31	
	Desconhecida	5	22	0	0	3	19	
Implante epicárdico VE		12	28,6	2	15,4	18	41,9	0,164
COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS								
Deslocamento eletrodo		0	0,0	0	0,0	2	4,7	0,524
Pneumotórax		0	0,0	0	0,0	4	9,5	0,111
Paralisia nervo frênico		2	4,8	0	0,0	1	2,3	0,638
Estímulo nervo frênico		0	0,0	1	7,7	1	2,3	0,185
Endocardite		1	2,4	0	0,0	0	0,0	0,561
Lesão seio coronariano		1	2,4	0	0,0	0	0,0	0,561
Sangramento pós-op		0	0,0	1	7,7	0	0,0	0,133
Infecção loja		0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
Hematoma loja		0	0,0	0	0,0	2	4,7	0,620
Motivos de Reposicionamento cirúrgico/ Reprogramação	Reposicionamento estímulo n.frênico	0	0,0	0	0,0	1	2,3	0,185
	Deslocamento	0	0,0	0	0,0	2	4,7	
	Reprogramação estímulo n.frênico	0	0,0	1	7,7	0	0,0	
	otimização TRC	0	0,0	0	0,0	1	2,3	

CCC: cardiopatia crônica chagásica; ISQ: cardiopatia isquêmica; NINC: cardiopatia não-isquêmica e não-chagásica; n.frênico: nervo frênico; TRC: terapia da ressincronização cardíaca.

Tabela 13 - Incidências das intercorrências clínicas no pós-operatório.

Evolução PO		CCC		ISQ		NINC		p
INTERCORRÊNCIA CLÍNICAS		n	%	n	%	n	%	
Arritmias		1	2,4	0	0,0	2	4,7	0,185
Pneumonia		2	4,8	1	7,7	2	4,7	0,901
IRAPO		10	23,8	2	15,4	6	14,0	0,516
IC		2	4,8	1	7,7	2	4,7	0,846
Necessidade de aminas vasoativas		1	2,4	1	8	4	9,5	0,531

CCC: cardiopatia crônica chagásica; ISQ: cardiopatia isquêmica; NINC: cardiopatia não-isquêmica e não-chagásica; IRAPO: insuficiência renal aguda pós-operatória; IC: descompensação pós-operatória de insuficiência cardíaca.

4.5. Tempo de seguimento

O tempo de seguimento médio dos pacientes entre os grupos foi semelhante (tabela 14)

Tabela 14 -Tempo de seguimento.

	CCC	ISQ	NINC	P
Tempo de Seguimento (meses)	26,8 $\pm$ 25	41,7 $\pm$ 23	34,6 $\pm$ 26	0,056

CCC: cardiopatia crônica chagásica; ISQ: cardiopatia isquêmica; NINC: cardiopatia não-isquêmica e não-chagásica.

4.6. Avaliação de sobrevida e fatores de risco para mortalidade

Considerando os 3 grupos de cardiopatia, observou-se que há diferença significativa entre as curvas de sobrevida ($p=0,0113$, figura 1).

Figura 1 - Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier levando em consideração todo período de seguimento nos 3 grupos.

Considerando que o grupo dos isquêmicos é o menor dos grupos, possui a maior proporção de casos “censurados” (tabela 15) e o menor número de indivíduos sob risco após 24 meses (figura 1), ao excluirmos este grupo observamos que a diferença entre as curvas de sobrevida ainda é não significativa ($p=0,053$, figura 2).

Tabela 15 - Tempo médio de sobrevida e proporção de eventos e censurados em cada grupo.

Grupo	Eventos				Censurados	
	n	%	N	%	Tamanho da amostra	Tempo médio de sobrevida (meses) (IC 95%)
CCC	23	57,50	17	42,50	40	34 (29 a 56)
ISQ	2	16,67	10	83,33	12	65 (55 a 75)
NINC	16	40,00	24	60,00	40	64 (46 a 82)

CCC: cardiopatia crônica chagásica; ISQ: cardiopatia isquêmica; NINC: cardiopatia não-isquêmica e não-chagásica.

Figura 2 - Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier levando em consideração todo período de seguimento dos grupos CCC *versus* NINC.

Avaliando apenas 48 meses de seguimento, uma vez que em todos os grupos o número de “pacientes sob risco” após esse período é pequeno, (figura 1), observamos que a diferença entre as curvas se torna significativa ($p=0,001$, figura 3). As comparações das curvas de sobrevida dos grupos 2 a 2, considerando 48 meses de seguimento, mostram diferenças significativas entre CCC e NINC ($p=0,001$) e CCC e ISQ ($p=0,043$), mas não entre ISQ e NINC ($p=0,432$).

Figura 3 - Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier levando em consideração 48 meses de seguimento para todos os grupos.

A tabela 16 mostra o resultado da análise de regressão de Cox. Observa-se que ao menos 5 variáveis clínicas podem estar relacionadas com mortalidade pós-implante. A presença de ACINE, BRD, CF IV (NYHA), FEVE baixa e aumento da idade está associada a maior risco de morte tardia após o implante.

Tabela 16 - Tabela de Odds Ratio para risco de mortalidade.

	B	Sig. (p)	Odds	IC95,0% for Odds	
				Lower	Upper
Largura QRS pós	,004	,689	1,004	,985	1,024
FEVE pós	-,101	,003	,904	,845	,966
DDFVE pós	-,066	,073	,936	,871	1,006
BRE	,824	,346	2,279	,410	12,661
BRE induzido	,165	,876	1,180	,149	9,363
BRD	2,053	,052	7,791	,985	61,606
Acine	3,637	,013	37,984	2,124	679,333
BRD + Acine	,218	,841	1,244	,147	10,530
CF pós-operatória					
CF II pós	1,274	,086	3,576	,834	15,329
CF III pós	1,019	,177	2,771	,630	12,187
CF IV pós	4,901	,000	134,440	18,184	993,973
Idade	,038	,052	1,039	1,000	1,080

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; ACINE: alteração de condução intraventricular não específica; CF: classe funcional (NYHA)

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Os resultados mostram que a sobrevida de pacientes que recebem a terapia de ressincronização é baixa após 48 meses de implante, independentemente do tipo de miocardiopatia e a despeito da melhora significativa da classe funcional e estreitamento do QRS dos pacientes. Todavia, a sobrevida em pacientes chagásicos foi significativamente menor quando comparada as demais miocardiopatias. Ademais, a melhora da FEVE e a redução do DDFVE ocorreram significativamente apenas no grupo NINC. O aumento da idade, FEVE reduzida, presença de ACINE e de BRD e baixa classe funcional estão associadas a maior risco de morte após implante.

Os casos de implante de ressincronizador cardíaco no HC-FMRP-USP começaram a ser realizados de forma sistemática a partir de 2005, após a publicação do estudo CARE-HF (Cleland, Daubert, Erdmann, Freemantle, Gras, Kappenberger, Tavazzi, *et al.*, 2005), um dos primeiros a mostrar redução da mortalidade com a utilização da TRC.

Em nosso serviço a indicação inicialmente se restringia a pacientes portadores de cardiopatias não isquêmicas, sendo que a primeira ressincronização em paciente isquêmico ocorreu em 2010, o que contribuiu para um número menor de indivíduos no grupo isquêmico. Muito embora o 1º Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca demonstre que a cardiopatia isquêmica seja a principal causa de insuficiência cardíaca no Brasil (Albuquerque *et al.*, 2015), sua distribuição por região é heterogênea. A opção de divisão das cardiopatias por grupos nessa casuística incluiu na mesma categoria todas as não chagásicas e não isquêmicas. Caso o estudo de Albuquerque e col. tivesse agrupado todos os pacientes não isquêmicos e não chagásicos de forma semelhante a esse estudo, esse grupo seria o maior em número de indivíduos. Apesar da prevalência de cardiopatia chagásica ser maior na região centro-oeste, o HC-FMRP-USP é centro de referência no tratamento dessa patologia no Brasil, fato que impactou na distribuição dos indivíduos nos grupos.

Em relação ao gênero dos pacientes, houve uma predominância do masculino no grupo ISQ, de forma semelhante a outros estudos (Bax *et al.*, 2004; Filho, 2013)

A taxa de utilização de medicações para IC é bastante alta sugerindo que esses pacientes estavam otimizados no momento do implante.

As indicações cirúrgicas seguiram as diretrizes de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (Martinelli Filho M e Jtm, 2007) com indivíduos selecionados apresentando cardiopatia grave, em sua maioria, sem mais alternativas do ponto de vista de tratamento clínico, predominando as CF mais avançadas.

A avaliação da presença de disfunção do ventrículo direito e de seus diferentes graus de comprometimento foram realizados. Essa variável era de grande interesse de análise, pois essa disfunção é muito frequente na CCC e poderia se mostrar como fator de risco de pior prognóstico para esse grupo no estudo. Entretanto, como o intervalo de tempo da coorte foi bastante grande (mais de 10 anos), foram incluídos pacientes num período onde não era realizada a avaliação da função do ventrículo direito no ecocardiograma. Isso culminou com uma taxa de perda geral de dados dessa variável, tanto no pré-operatório, quanto no pós-operatório, superior a 40%, o que nos obrigou a excluí-la do trabalho.

Em relação aos parâmetros eletrocardiográficos, muitos estudos tem mostrado que indicar a TRC traz melhor evolução aos pacientes com QRS mais largos (Tang *et al.*, 2010). O estudo MADIT-CRT mostra benefício da TRC na prevenção de IC quando associado ao CDI somente em pacientes com QRS maior que 150 ms. Adicionalmente, os benefícios da TRC puderam ser melhor visualizados quando o QRS apresentava duração igual ou maior que 150 ms. Isso foi demonstrado em estudos como RAFT trial (Tang *et al.*, 2010) onde o grupo com QRS menor de 150 ms apresentou menor benefício na associação da TRC ao CDI. A indicação de TRC em pacientes com QRS mais estreito ganhou força após o estudo CARE-HF (Cleland, Daubert, Erdmann, Freemantle, Gras, Kappenberger, Klein, *et al.*, 2005), onde o ecocardiograma mostrou dessincronismo naqueles com QRS entre 120 e 150 ms, indicando o procedimento de implante. Entretanto, estudos não conseguiram mostrar reprodutibilidade do método ecocardiográfico e o estudo mais emblemático a esse respeito foi o PROSPECT (Chung *et al.*, 2008). Outros, por sua vez, falharam e foram precocemente interrompidos quando a TRC alargou o QRS e piorou a resposta clínica dos pacientes como no estudo LESSER-EARTH (Thibault *et al.*, 2013) e a mortalidade como no estudo EchoCRT (Ruschitzka *et al.*, 2013). Esses dados levaram a valorização da largura do QRS como melhor marcador de dessincronismo.

Tais achados modificaram as diretrizes de indicação da TRC, levando-se em conta a morfologia de BRE ou não-BRE associada à duração do QRS. Indicando TRC no BRD somente se a duração do QRS for maior que 150 milissegundos, ao invés de 120 ms como ocorrem quando está presente o BRE (Jaffe e Morin, 2014). Inclusive, metanálise mostrou benefício maior na TRC em pacientes com QRS maior que 140 ms (Cleland *et al.*, 2013) e benefícios pouco claros entre 120 e 140 ms. Entretanto, foi demonstrado que a morfologia de BRE não é preditor independente de resultado, assim como ocorreu nessa coorte. Ainda sim, as diretrizes atuais adotam o BRE como substrato primário na TRC (Leyva *et al.*, 2014).

A redução da largura do QRS ocorreu nos três grupos estudados após TRC; porém de forma significativa no grupo CCC e NINC. O valor médio do grupo ISQ também apresentou redução sem atingir significância estatística. Como valor de *p* ficou muito próximo de 0,05 e o grupo tinha um número de indivíduos bem menor que os demais, caso o número de pacientes do grupo ISQ fosse maior, provavelmente a redução do QRS seria significativa.

A presença de bloqueio de ramo direito (BRD) puro ou associado ao ACINE foi semelhante entre os grupos (tabela 2), mas a literatura mostra que a maioria dos dados obtidos nos estudos clínicos randomizados controlados selecionou pacientes com BRE. Pacientes com BRD ou com atraso da condução intraventricular não específico (ACINE) foram sub-representados nos estudos populacionais e sua utilização como parâmetro de indicação é motivo de discussão na literatura. BRD puro é o bloqueio de ramo mais comum na população e não atrapalha, em geral, a ativação normal do ventrículo esquerdo (Sweeney, 2005). Entretanto, não está claro como a TRC poderia melhorar o sincronismo em pacientes cuja ativação do ventrículo direito está atrasada. Uma possível explicação para existência de resposta no BRD poderia ser que esse bloqueio poderia mascarar um atraso adjacente concomitante no ramo esquerdo (Haghjoo *et al.*, 2008).

Curiosamente, para pacientes com ACINE, quanto mais seus QRS se assemelhavam ao BRE, melhor eram seus resultados (Zareba *et al.*, 2011). Análise post hoc da morfologia do QRS no estudo MADIT-CRT não demonstrou benefícios clínicos nos pacientes sem padrão BRE no QRS, como BRD e ACINE. Pacientes com BRE tiveram significativa diminuição no desfecho combinado de mortalidade e admissões por IC, tanto quanto a redução do número de taquiarritmias ventriculares. O presente estudo corrobora com esses dados, pois ter BRD ou ACINE

isoladamente aumentou risco de mortalidade na tabela de regressão de Cox (tabela 16).

O BRE, induzido ou espontâneo, foi o bloqueio mais prevalente no presente estudo. Quando a incidência de BRE é avaliada em cada grupo, nota-se prevalência do BRE espontâneo nos grupos ISQ e NINC e BRE induzido ocorreu no grupo CCC (tabela 2) que dependia, em grande parte, de estimulação ventricular direita isolada no pré-operatório. Do total de procedimentos cirúrgicos, 14,1% foram mudança de sistema de estimulação por má evolução clínica do ponto de vista de IC. O grupo CCC apresentou maior taxa de mudança de sistema que ocorreu em 31% dos pacientes, no grupo ISQ não houve essa troca e no NINC, ocorreu em 1 paciente com $p < 0,001$. Isso sugere que os chagásicos apresentaram taxa de degeneração do sistema de condução maior que os demais pacientes. Essa condição pode ser um indicativo que o grupo CCC era mais grave, pois os distúrbios de condução são comuns na doença de Chagas e denotam cardiopatia estrutural mais avançada (Nunes *et al.*, 2008; Rassi Jr *et al.*, 2009; Filho, 2013).

Uma situação diferente e de exceção dos critérios tradicionais de seleção de pacientes para TRC é sua indicação naqueles necessitam de estimulação cardíaca artificial como consequência de um bloqueio átrio-ventricular. A estimulação cardíaca usando um eletrodo ventricular direito pode levar ao mesmo tipo de dessincronismo grave como aquele que ocorre com BRE, o BRE induzido, deteriorando a condição cardíaca pré-existente (Wilkoff *et al.*, 2009) como demonstrado no estudo MOST (MOde Selection Trial) (Sweeney *et al.*, 2003) e no estudo DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) (Wilkoff *et al.*, 2002), tornando vantajoso o implante de ressincronizador nos pacientes com FEVE baixa. Esse último estudo comparou a utilização de CDI unicameral com backup de frequência ventricular em 40 bpm e CDI bicameral em modo DDDR programado em 70 bpm. Grupo bicameral foi associado com aumento do risco do seguimento combinado de morte de qualquer causa ou hospitalização por IC.

Para testar essa hipótese o estudo BLOCK HF (Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block trial) comparou TRC a estimulação ventricular direita em pacientes com FEVE igual ou menor que 50% em CF I, II ou III (Curtis, 2013). O resultado confirmou que a TRC reduziu a mortalidade no desfecho combinado de forma significativa e pode ser uma medida

considerada para se prevenir disfunção ventricular secundária a estimulação isolada do ventrículo direito (Jaffe e Morin, 2014).

O estudo COMBAT (Conventional Versus Biventricular Pacing in Heart Failure and Bradyarrhythmia) (Martinelli Filho *et al.*, 2010) randomizou pacientes em CF II a IV com FEVE menor que 40% e bloqueio átrio-ventricular. Demonstrou superioridade da TRC em relação a estimulação ventricular convencional, mas não foi capaz de mostrar diminuição de mortalidade, principalmente, por ser um estudo com cross-over de terapias.

Em relação aos bloqueios de condução intraventricular, esse levantamento mostrou que os bloqueios de condução intraventriculares estavam ausentes em 9,2% dos pacientes. Entretanto a maioria desses pacientes receberam indicação de ressinchronizador por apresentaram BAV de alto grau e, conseqüentemente, por dependência de estimulação ventricular direta induzindo um BRE.

A fibrilação atrial pode ser um obstáculo a ressinchronização cardíaca. Nessa condição, TRC somente pode corrigir o dessincronismo interventricular e intraventricular. A estimulação biventricular também é prejudicada por frequências ventriculares intrínsecas altas e irregularidade do intervalo RR que levem à redução na captura, fusão e pseudofusão. Saber se a TRC é eficiente em pacientes com fibrilação atrial (FA) é uma questão importante, uma vez que ocorre em até 25% dos pacientes com IC classe funcional II e III (NYHA) e em até 50% dos pacientes em classe funcional IV (Maisel e Stevenson, 2003). Alguns estudos têm mostrado que a TRC em FA melhora os sintomas (Leclercq *et al.*, 2002; Linde *et al.*, 2002), enquanto outros sugeriram que ela é efetiva somente após a ablação da junção AV. Num grande estudo observacional, Gasparini e col. (Gasparini *et al.*, 2013) explorou o resultado da TRC associado à ablação ou redução da frequência com drogas em paciente com FA permanente. Ao longo de um período de acompanhamento médio de 37 meses, os pacientes submetidos à ablação da FA tiveram riscos de mortalidade total e cardíaca comparáveis aos dos pacientes em ritmo sinusal, enquanto que pacientes com FA tratados com drogas tiveram piores resultados. Porém, dados randomizados sobre os efeitos da TRC em pacientes portadores de FA são escassos (Leyva *et al.*, 2014).

Na avaliação dos parâmetros eletrocardiográficos pré-operatórios, foi notada a presença de FA ou flutter atrial em 14,3% dos pacientes, distribuídos de forma

semelhante entre os grupos (tabela 1), não sugerindo que esse fator pudesse se tornar um viés no estudo.

Há, ainda, muita discussão sobre a evolução nos critérios de seleção dos pacientes a fim de evitar os não-respondedores. Inicialmente, os estudos incluíam pacientes em estágios tardios da doença: continham disfunção mais acentuada do ventrículo esquerdo, sintomáticos com CF mais avançada e QRS largo. Nosso estudo chama a atenção que a quantidade de pacientes em CF IV no pré e no pós-TRC foi próxima (12,4% versus 10,5%) o que sugere má resposta dos pacientes com essa CF. Esses dados são corroborados pela constatação de que a presença de CF IV no pós-operatório é fator de aumento de chance de mortalidade.

Os estudos mais recentes tendem a expandir os critérios de inclusão para pacientes menos graves do ponto de vista de IC e QRS mais estreitos tentando evitar os não respondedores (Burri, 2011; Zareba *et al.*, 2011) ou mesmo a progressão da doença.

Há clara visão de que pacientes com cardiopatia mais avançada apresentem maior quantidade de fibrose miocárdica dificultando boa resposta a TRC. Avaliação pela ressonância nuclear magnética (RNM) poderá mostrar a associação entre fibrose e má resposta. O dessincronismo mecânico também pode ser avaliado por RNM. Essa técnica tem-se mostrado promissora, mas casuísticas mais robustas deverão mostrar futuramente se há benefícios em utilizá-la (Chalil *et al.*, 2007)

Futuros estudos irão, provavelmente, continuar focando pacientes em estágios mais iniciais da IC (Jaffe e Morin, 2014). Entretanto, como os estudos em andamento e os futuros incluem pacientes menos comprometidos pela doença, provavelmente haverá mais dificuldade de comprovar benefícios significantes.

A ampla utilização da TRC tem mostrado que um terço dos pacientes, podendo chegar a 40-50% em alguns estudos, não atingem a expectativa de benefícios clínicos (Birnie e Tang, 2006). No presente trabalho, a taxa de resposta baseada na melhora de CF foi 60,0%, ficando dentro da expectativa para pacientes tão gravemente acometidos, porém esse resultado má resposta possivelmente foi puxada para baixo pelo grupo CCC cuja resposta foi de apenas 52,6%.

A TRC tende a atingir benefício máximo quanto mais próximo de 100% for a porcentagem de estimulação biventricular (Jaffe e Morin, 2014). A cardiopatia chagásica é arritmogênica com alta prevalência de arritmias atriais e ventriculares, podendo ser fator de piora da resposta clínica e de aumento de mortalidade. Quando

a taxa de estimulação foi analisada nos pacientes dessa instituição, foram encontradas médias em torno de 96%. A limitação dessa estatística é que toda arritmia ventricular, mesmo que isolada, é considerada sensibilidade ventricular e, conseqüentemente, perda de estimulação. Como a quantidade de extrassístole ventricular nessas cardiopatias não é desprezível, esse número impacta nesses dados.

O dessincronismo ventricular, principalmente, o intraventricular é a principal motivo da ineficiência mecânica. Porém, nenhum potencial marcador de dessincronia mecânica conseguiu prever a resposta à TRC com fidelidade. Isso é corroborado com a dificuldade de reprodutibilidade dos resultados entre diferentes centros (Delgado *et al.*, 2011). Adicionalmente, a quantidade de fibrose miocárdica avaliada por ressonância nuclear magnética cardíaca ou por imagem na medicina nuclear pode estar correlacionada aos não respondedores (White *et al.*, 2006; Adelstein e Saba, 2007; Wong *et al.*, 2013). Essa correlação pode explicar, ao menos em parte, porque os pacientes ressincronizados com cardiomiopatia isquêmica tem pior evolução que aqueles com cardiopatia não isquêmica na literatura. Entretanto, nesse coorte, a cardiopatia chagásica apresentou evolução ainda pior que a cardiopatia isquêmica.

A aplicação da técnica de ressincronização cardíaca no paciente portador de cardiopatia chagásica manteve-se controversa. O principal motivo é a falta de estudos comparativos, com grande número de pacientes que sustentem de forma definitiva sua indicação. Outra razão é a frequente presença de QRS menor que 150 ms e pouca presença de BRE, considerado melhor preditor de resposta da TRC. Classicamente, no chagásico, há mais comumente presença de BRD por vezes associado a bloqueio divisional do ramo esquerdo.

Nesse trabalho, esse achado não ficou tão evidente pela alta taxa de BRE induzido no grupo CCC.

No estudo retrospectivo realizado por Martinelli-Filho e col (Filho, 2013) que comparou pacientes submetidos à TRC com diferentes cardiopatias crônicas avançadas, demonstrou que embora a ressincronização tenha impacto positivo sobre o comportamento clínico de pacientes doença de Chagas, o prognóstico a longo prazo é pior em relação a outras cardiopatias, assim como ocorreu nesse estudo. Discute que a disfunção de ventrículo direito (VD), presente em 54,2% dos pacientes da coorte, destacou-se como previsor de gravidade. Apesar da melhora

sintomática observada, os pacientes com cardiopatia chagásica apresentaram sobrevida significativamente inferior a exemplo do ocorrido nesse estudo. Infelizmente, a avaliação da disfunção do ventrículo direito não foi utilizada pelos motivos já citados, mas, se plenamente presente, poderia ter enriquecido os resultados.

Discutiu-se em duas oportunidades a evolução os pacientes com ICC e Doença de Chagas. Silva e col. (Silva *et al.*, 2008) demonstraram melhora clínica expressiva após a TRC em 29 pacientes dependentes de estimulação cardíaca convencional, dentre os quais, 15 apresentavam cardiopatia chagásica. Em seguimento clínico de $22,7 \pm 13$ meses, 86,2% dos pacientes apresentaram melhora da CF e a FEVE média aumentou em 18% ($p=0,013$). O estudo COMBAT (Martinelli Filho *et al.*, 2010) incluiu pacientes com bloqueio atrioventricular avançado sendo aproximadamente metade de chagásicos, CF II-IV e FEVE <40%. Foi evidenciada melhora de CF, qualidade de vida, FEVE e volume sistólico quando foi usada a TRC em todas as cardiopatias.

O único estudo prospectivo específico para cardiopatia chagásica foi realizado por Araújo e col. (Araújo *et al.*, 2014) cujo objetivo foi analisar a evolução clínica dos pacientes chagásicos associada a insuficiência cardíaca avançada e terapia farmacológica otimizada submetido a terapia de ressincronização cardíaca. Foram incluídos 72 pacientes com cardiomiopatia chagásica em CF III e IV (NYHA). O acompanhamento clínico foi de quase quatro anos e ao final 87,4% dos pacientes estavam em classe funcional I ou II. Houve resposta à terapia em 65,3% dos pacientes e mortalidade total de 34,7%. Concluíram que houve resposta satisfatória a TRC nesse grupo de pacientes. Esses resultados divergem dos nossos que mostram os chagásicos com pior taxa de sobrevida e pior evolução da CF em comparação aos demais grupos.

Com o universo da TRC no paciente chagásico pouco explorado, a aplicação de outras técnicas de ressincronização puderam ser discutidas nessa população como a estimulação bifocal (Pachón Mateos *et al.*, 1999; Pachón *et al.*, 2001).

A estimulação bifocal foi utilizada em vários centros, principalmente, quando havia impossibilidade ou falha de implante do eletrodo ventricular esquerdo via seio coronariano sendo obtidos resultados clínicos satisfatórios (Sideris *et al.*, 2012). Quando o implante bifocal foi utilizado como primeira opção na ressincronização em estudo prospectivo com pacientes chagásicos, também foi conseguido melhora do

quadro de IC (Menezes, 2004), porém, o resultado foi mantido por apenas seis meses, momento em que a mortalidade começou a aumentar de forma importante. Segundo os autores começaram a ocorrer arritmias ventriculares e a taxa de mortalidade no primeiro ano foi de 43,3% e após três anos, apenas 23.3% dos pacientes permaneciam vivos.

A discussão sobre o melhor posicionamento dos eletrodos para estimulação dos pacientes chagásicos continua aberta, ainda mais, que a despolarização do ventrículo esquerdo nessa população onde predomina a presença de BRD associado à ACINE pode ocorrer de forma diferente das cardiopatas com BRE.

Os critérios para definir e qualificar resposta a TRC não são bem definidos, sofrendo considerável variação em diferentes estudos. O parâmetro mais utilizado é a redução de um ponto na classe funcional avaliada pela NYHA, entretanto outros trabalhos utilizam a melhora de parâmetros no ecocardiograma como aumento da FEVE, redução do DDFVE, melhora do grau de regurgitação, melhora na disfunção do ventrículo, por exemplo, ou ainda, a associação de critérios clínicos e ecocardiográficos como resposta. Ainda sim, definir um parâmetro como resposta pode não ser fácil. O parâmetro regurgitação mitral pode ocorrer por motivos diferentes e associados ou não entre si numa cardiopatia e pode ser influenciado pela fisiopatologia dela (Spartera *et al.*, 2016). Esse parâmetro permaneceu sem mudança significativa no pós-operatório em relação ao pré nessa coorte

Um levantamento sobre os critérios de resposta a TRC (Fornwalt *et al.*, 2010) avaliou as 26 publicações mais citadas sobre esse tema definindo em 17 diferentes critérios de resposta. A concordância entre essas publicações foi pobre em 75% e forte somente em 4% do tempo, mostrando inconsistência na definição de critérios de resposta.

Foi optado por definir como parâmetro clínico de resposta a melhora da classe funcional (NYHA). Sabemos que há um risco de avaliação sugestionada da CF, pois tanto o médico que avalia o paciente no retorno, quanto o próprio paciente sabem que recebeu um dispositivo de tratamento da insuficiência cardíaca e espera melhora clínica. Para tentar minimizar esse efeito, foi optado por coletar o parâmetro CF preferencialmente nos dados do ambulatório de IC onde a equipe de cardiologia que faz o seguimento clínico do paciente não é a mesma que realizada a cirurgia. Entretanto, não deixamos de analisar a evolução dos parâmetros ecocardiográficos

Transpondo os resultados obtidos sobre essa ótica, vimos que os grupos eram homogêneos em relação a avaliação dos parâmetros do ecocardiograma pré-operatório e mostrou que a FEVE aumentou e o DDFVE diminuiu após TRC somente no grupo NINC. O grupo ISQ também apresentou melhora desses parâmetros sem atingir significância. Chama a atenção que o grupo CCC permaneceu com parâmetros do ecocardiograma praticamente, inalterados, o que ajuda a reforçar o resultado de pior resposta baseada na classe funcional dele. Esse resultado contrasta com os achados de Araujo e col. que encontraram taxa e resposta de 65,3% ante os nossos 52,6% e aumento de FEVE de 27,3 para 44,2% ($p=0,0001$). Porém, há similaridade com o estudo de Martinelli e col. (Filho, 2013) que mostrou melhora em geral da CF, porém com curva de sobrevida inferior em relação aos demais grupos. Isso também é confirmado nos achados de Silva Menezes (Da Silva Menezes, 2004) que mostram resposta positiva inicial e, posteriormente, piora progressiva e aumento de mortalidade.

Os resultados dessa casuística também podem ser explicados por uma resposta positiva à TRC experimentada pelos pacientes chagásicos, seguida por uma piora progressiva por rápida progressão da doença cardíaca. Talvez a indicação dessa terapia na Doença de Chagas deva ocorrer mais precocemente em estágios mais iniciais da cardiopatia, onde os mecanismos de apoptose, substituição de miocárdio funcionante por fibrose e consequente remodelação ventricular já não esteja em franca progressão. A TRC pode estabilizar o coração por quebrar um dos mecanismos de progressão, o dessincronismo, enquanto os demais continuam em progressão. Adicionalmente, a morte súbita arritmica presentes na CCC não pode ser desprezada e contribui de forma importante para pior sobrevida dessa população (Rassi e Rassi, 2007). A causa tardia mais frequente de morte foi cardíaca onde arritmias possivelmente desempenharam papel importante nessa casuística, inclusive porque parte dos pacientes que receberam CDI associado à TRC apresentavam arritmias ventriculares no Holter ou tiveram taquicardia ventricular sustentada revertida. O questionamento acerca da necessidade do uso do CDI como prevenção primária na CCC ainda é objeto de investigação no estudo CHAGASICS (Martinelli *et al.*, 2013) e deverá trazer respostas em breve.

Complicações cirúrgicas relacionadas a procedimentos cardiovasculares tem uma incidência não desprezível. A TRC é realizada em pacientes de alto risco cirúrgico, não somente pela doença cardiovascular avançada com alto risco de

arritmias e insuficiência cardíaca, mas também pelas frequentes comorbidades associadas como presença de diabetes mellitus, insuficiência renal, acidente vascular cerebral, hipertensão arterial, por exemplo, e serem realizadas, muitas vezes, em pacientes mais idosos. Ademais, essa coleta de dados contempla pacientes operados próximos ao início da utilização da TRC em nossa instituição e na amostra está inclusa a curva de aprendizagem tanto da equipe de cardiologia clínica que selecionava indivíduos para TRC quanto da equipe cirúrgica que a realizava. Esse motivo, por si só, poderia justificar a taxa de 67,3% de implante de eletrodo do ventrículo esquerdo via seio coronariano, abaixo de grandes centros implantadores pelo mundo, porém não muito diferente da média de outros estudos (Silva *et al.*, 2008; Curtis, 2013; Araújo *et al.*, 2014).

Ocorreram 16 complicações cirúrgicas em 16 pacientes diferentes (16,3%), incluindo complicações maiores e menores, como classificado em grande estudo na Dinamarca (Kirkfeldt *et al.*, 2014), entretanto nesse estudo citado, a maioria dos pacientes arrolados haviam sido submetidos a procedimentos de marcapasso convencional que apresenta menor risco cirúrgico. Silva e col. (Silva *et al.*, 2016) mostrou taxa total de complicações, também classificadas como maiores e menores, de 28,6%. Se por um lado estavam inclusas taxas de complicações de todos os procedimentos relacionados a dispositivos eletrônicos implantáveis desde baixo até alto risco, por outro lado foram avaliados todos aqueles ocorridos em até 6 meses do implante, portanto complicações tardias não contempladas nesse coorte. Na presente casuística, foram considerados todas as complicações durante a internação até 30 dias da alta hospitalar. Essas complicações foram semelhantes a estudo onde foram realizados implantes de CDI isoladamente (Al-Khatib *et al.*, 2008).

Os resultados mostraram 37 intercorrências clínicas ocorreram em 23 pacientes (23,46%), sendo que um mesmo paciente pode ter apresentado até 5 complicações diferentes.

A taxa de óbito hospitalar foi 5,1%. O valor é superior àqueles de algumas séries (Kirkfeldt *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2016), mas a forma de classificar a mortalidade também foi diferente. Os estudos citados consideraram as mortalidades somente durante a internação hospitalar ou desde o procedimento até um período fixo de 3, 6 ou 9 meses após procedimento. Ademais, incluem pacientes em procedimentos de todos os riscos cirúrgicos.

Tempo de seguimento foi semelhante entre os grupos, porém quando avaliamos a curva de sobrevida, o número de indivíduos sob risco após 48 meses é muito pequeno. Por esse motivo optamos por calcular a sobrevida nesse período. Quando a curva de Kaplan-Meier é traçada, vemos que a mortalidade dos pacientes chagásicos é maior que os isquêmicos e não-isquêmicos, como mostrado no estudo de Martinelli filho e col. (Martinelli Filho *et al.*, 2010; Filho, 2013) e Menezes e col. (Da Silva Menezes, 2004).

No pós-operatório de TRC, manter ou evoluir para classe funcional IV causa preocupação sobre a evolução do paciente e esse parâmetro se confirmou como preditor de mortalidade (OR = 134,44, IC95% = 18,18-993,97).

Como anteriormente comentado, pacientes sem padrão BRE no QRS, como BRD e ACINE não apresentaram benefícios clínicos no estudo MADIT-CRT. Pacientes com BRE tiveram superioridade na diminuição no desfecho combinado e redução de taquiarritmias ventriculares. Somado a isso, não houve benefícios aos pacientes com QRS padrão não BRE apresentando tendência de maior mortalidade. O presente mostrou ACINE como preditor de mortalidade e tendência de aumento de mortalidade quando apresenta BRD na tabela de regressão de Cox.

A idade também tem valor $p=0,052$ muito próximo dos 5% e provavelmente seria preditor se o número da amostra fosse maior. Em estudos de avaliação específica de complicações relacionadas aos procedimentos com dispositivos eletrônicos, a idade também foi preditor de mortalidade (Kirkfeldt *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2016)

A melhora da FEVE após a ressincronização é fator de diminuição de chance de mortalidade (OR=0,904 IC=95%, 0,845-0,966).

Esse estudo faz uma revisão de dez anos das práticas adotadas no HC-FMRP-USP em relação à TRC. Contemplou parte do período inicial dessa terapêutica no serviço, o início das indicações com pacientes de portadores de cardiopatias já bastante avançadas, a mudança progressiva de práticas ocasionadas pelo ganho de experiência e amadurecimento de toda equipe envolvida no cuidar dessas pessoas e pela evolução dos paradigmas que se sucediam na literatura médica. Mostrou os momentos em que as condutas foram ousadas, buscando tratar aqueles onde a cardiopatia já avançava impreterivelmente sem quase alternativa. Mais do que isso, mostra que as mudanças que foram sendo implementadas, contribuíram para os resultados. Como exemplo, podem ser citados a utilização

sistemática de quantificação de fibrose miocárdica, principalmente, pela ressonância nuclear magnética e a revisão cirúrgica dos sítios de estimulação no ventrículo esquerdo tentando diminuir a taxa de não-respondedores.

Como estudo retrospectivo, ficaram evidentes as limitações relacionadas com a perda de dados clínicos. Também, por apresentar uma amostra não muito grande, distribuída em um período mais longo, unindo pacientes tratados com arsenal terapêutico e métodos diagnósticos característicos de cada período. Além disso, é um estudo de centro único, onde procedimentos cardiovasculares de alta complexidade são realizados num hospital-geral e culminando com uma amostra menor e redução de poder estatística.

Esses dados devem contribuir para implementação de melhores práticas de TRC na instituição. Trará contribuição para protocolos mais robustos de avaliação de fibrose miocárdica pré-implante e de intervenção em não-respondedores. Também, deveremos discutir o melhor momento de indicação da TRC em pacientes chagásicos a fim de melhorar sobrevida desse grupo, visando um protocolo prospectivo de reavaliação.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Os pacientes submetidos à TRC apresentaram melhora de sintomas, porém houve tendência da taxa de resposta dos pacientes chagásicos de ser inferior as demais cardiopatias.

A sobrevida geral é baixa após 48 meses de implante, independentemente do tipo de cardiopatia e a despeito da melhora significativa da classe funcional e estreitamento do QRS dos pacientes. Todavia, a sobrevida em pacientes chagásicos foi significativamente menor quando comparada às demais miocardiopatia. Ademais, a melhora da FEVE e a redução do DDFVE ocorreram significativamente apenas no grupo NINC.

As taxas de complicações cirúrgicas foram baixas em todos os grupos. A taxa de óbito cirúrgico é compatível com a gravidade desses pacientes.

O aumento da idade, fração de ejeção reduzida, presença de ACINE, BRD e baixa classe funcional estão associadas a maior risco de morte após implante.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, W. T. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. **N Engl J Med**, v. 346, n. 24, p. 1845-53, Jun 2002.
- ABRAHAM, W. T. et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. **Circulation**, v. 110, n. 18, p. 2864-8, Nov 2004.
- ADELSTEIN, E. C.; SABA, S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. **Am Heart J**, v. 153, n. 1, p. 105-12, Jan 2007.
- AL-KHATIB, S. M. et al. Patient and implanting physician factors associated with mortality and complications after implantable cardioverter-defibrillator implantation, 2002-2005. **Circ Arrhythm Electrophysiol**, v. 1, n. 4, p. 240-9, Oct 2008.
- ALBUQUERQUE, D. C. et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. **Arq Bras Cardiol**, v. 104, n. 6, p. 433-42, Jun 2015.
- ARAÚJO, E. F. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 29, n. 1, p. 31-6, 2014 Jan-Mar 2014.
- AURICCHIO, A. et al. Transvenous biventricular pacing for heart failure: can the obstacles be overcome? **Am J Cardiol**, v. 83, n. 5B, p. 136D-142D, Mar 1999.
- AURICCHIO, A. et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. **Circulation**, v. 99, n. 23, p. 2993-3001, Jun 1999.
- AURICCHIO, A. et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. **Am J Cardiol**, v. 83, n. 5B, p. 130D-135D, Mar 1999.
- BAKKER, P. F. et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. **J Interv Card Electrophysiol**, v. 4, n. 2, p. 395-404, Jun 2000.
- BAX, J. J. et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, n. 9, p. 1834-40, Nov 2004.
- BEFELER, B. et al. Programmed simultaneous biventricular stimulation in man, with special reference to its use in the evaluation of intraventricular reentry. **Eur J Cardiol**, v. 9, n. 5, p. 369-78, May 1979. ISSN 0301-4711.
- BESTETTI, R. B. Cardiac resynchronization therapy for patients with chronic systolic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy in the 21st century. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 29, n. 1, p. IV-VI, 2014 Jan-Mar 2014.
- BIRNIE, D. H.; TANG, A. S. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. **Curr Opin Cardiol**, v. 21, n. 1, p. 20-6, Jan 2006.

BOCCHI, E. A. et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, n. 1 Suppl 1, p. 1-33, Jan 2012. I

BRISTOW, M. R. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. **N Engl J Med**, v. 350, n. 21, p. 2140-50, May 2004. ISSN 1533-4406.

BURRI, H. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. **Expert Rev Med Devices**, v. 8, n. 3, p. 313-7, May 2011.

CAZEAU, S. et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 17, n. 11 Pt 2, p. 1974-9, Nov 1994.

CAZEAU, S. et al. Stimulation in heart insufficiency. **Ann Cardiol Angeiol (Paris)**, v. 49, n. 4, p. 261-5, Jul 2000.

CAZEAU, S. et al. Multisite stimulation for correction of cardiac asynchrony. **Heart**, v. 84, n. 6, p. 579-81, Dec 2000.

CAZEAU, S. et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. **N Engl J Med**, v. 344, n. 12, p. 873-80, Mar 2001.

CHALIL, S. et al. Intraventricular dyssynchrony predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy: a study using cardiovascular magnetic resonance tissue synchronization imaging. **J Am Coll Cardiol**, v. 50, n. 3, p. 243-52, Jul 2007.

CHUNG, E. S. et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. **Circulation**, v. 117, n. 20, p. 2608-16, May 2008.

CLELAND, J. G. et al. Baseline characteristics of patients recruited into the CARE-HF study. **Eur J Heart Fail**, v. 7, n. 2, p. 205-14, Mar 2005.

CLELAND, J. G. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. **N Engl J Med**, v. 352, n. 15, p. 1539-49, Apr 2005.

CLELAND, J. G. et al. Clinical trials update from the American College of Cardiology meeting: CARE-HF and the remission of heart failure, Women's Health Study, TNT, COMPASS-HF, VERITAS, CANPAP, PEECH and PREMIER. **Eur J Heart Fail**, v. 7, n. 5, p. 931-6, Aug 2005.

CLELAND, J. G. et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. **Eur Heart J**, v. 34, n. 46, p. 3547-56, Dec 2013.

CURTIS, A. B. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. **N Engl J Med**, v. 369, n. 6, p. 579, Aug 2013.

DA SILVA MENEZES, A. Outcome of right ventricular bifocal pacing in patients with permanent atrial fibrillation and severe dilated cardiomyopathy due to Chagas disease: three years of follow-up. **J Interv Card Electrophysiol**, v. 11, n. 3, p. 193-8, Dec 2004.

DAUBERT, J. C. et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 21, n. 1 Pt 2, p. 239-45, Jan 1998.

DELGADO, V. et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. **Circulation**, v. 123, n. 1, p. 70-8, Jan 2011.

FILHO, M. M. **Terapia da ressincronização cardíaca na cardiomiopatia chagásica crônica: boa resposta clínica e pior prognóstico**. Brasil: RELAMPA. 26: 33-8 p. 2013.

FORNWALT, B. K. et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. **Circulation**, v. 121, n. 18, p. 1985-91, May 2010.

GASPARINI, M. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). **JACC Heart Fail**, v. 1, n. 6, p. 500-7, Dec 2013.

GRINES, C. L. et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. **Circulation**, v. 79, n. 4, p. 845-53, Apr 1989.

HAGHJOO, M. et al. Significance of QRS morphology in determining the prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients eligible for cardiac resynchronization: particular focus on patients with right bundle branch block with and without coexistent left-sided conduction defects. **Europace**, v. 10, n. 5, p. 566-71, May 2008. ISSN 1532-2092.

HIGGINS, S. L. et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. **J Am Coll Cardiol**, v. 42, n. 8, p. 1454-9, Oct 2003.

HOCHLEITNER, M. et al. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 66, n. 2, p. 198-202, Jul 1990.

HOCHLEITNER, M. et al. Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 70, n. 15, p. 1320-5, Nov 1992.

JAFFE, L. M.; MORIN, D. P. Cardiac resynchronization therapy: history, present status, and future directions. **Ochsner J**, v. 14, n. 4, p. 596-607, 2014.

JOHNSON, A. D.; LAIKEN, S. L.; ENGLER, R. L. Hemodynamic compromise associated with ventriculoatrial conduction following transvenous pacemaker placement. **Am J Med**, v. 65, n. 1, p. 75-9, Jul 1978. I

KIRKFELDT, R. E. et al. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. **Eur Heart J**, v. 35, n. 18, p. 1186-94, May 2014.

KÖBERLE, F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. **Adv Parasitol**, v. 6, p. 63-116, 1968.

LECLERCQ, C. et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 32, n. 7, p. 1825-31, Dec 1998.

LECLERCQ, C. et al. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. **Am Heart J**, v. 129, n. 6, p. 1133-41, Jun 1995.

LECLERCQ, C. et al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. **Am Heart J**, v. 140, n. 6, p. 862-70, Dec 2000.

- LECLERCQ, C. et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. **Eur Heart J**, v. 23, n. 22, p. 1780-7, Nov 2002.
- LEE, B. Y. et al. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. **Lancet Infect Dis**, v. 13, n. 4, p. 342-8, Apr 2013. ISSN 1474-4457.
- LEYVA, F.; NISAM, S.; AURICCHIO, A. 20 years of cardiac resynchronization therapy. **J Am Coll Cardiol**, v. 64, n. 10, p. 1047-58, Sep 2014.
- LINDE, C. et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. **J Am Coll Cardiol**, v. 40, n. 1, p. 111-8, Jul 2002.
- MAISEL, W. H.; STEVENSON, L. W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. **Am J Cardiol**, v. 91, n. 6A, p. 2D-8D, Mar 2003.
- MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1109-23, Mar 2007. ISSN 1524-4539.
- MARTINELLI FILHO, M. et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. **J Card Fail**, v. 16, n. 4, p. 293-300, Apr 2010.
- MARTINELLI FILHO M, Z. L., LORGA AM, VASCONCELOS; JTM, R. A. J. Guidelines for implantable electronic cardiac devices of the Brazilian Society of Cardiology. **Arq Bras Cardiol**, v. 89, n. 6, p. e210-e238, 2007.
- MARTINELLI, M. et al. CHronic use of Amiodarone aGAINst Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. **Am Heart J**, v. 166, n. 6, p. 976-982.e4, Dec 2013. ISSN 1097-6744.
- MOSS, A. J. et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. **N Engl J Med**, v. 361, n. 14, p. 1329-38, Oct 2009. ISSN 1533-4406.
- NUNES, M. O. C. et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, v. 127, n. 3, p. 372-9, Jul 2008.
- PACHÓN, J. C. et al. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 24, n. 9 Pt 1, p. 1369-76, Sep 2001.
- PACHÓN MATEOS, J. C. et al. Right ventricular bifocal stimulation in the treatment of dilated cardiomyopathy with heart failure. **Arq Bras Cardiol**, v. 73, n. 6, p. 485-98, Dec 1999.
- PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **Lancet Infect Dis**, v. 1, n. 2, p. 92-100, Sep 2001. ISSN 1473-3099.
- RASSI, A.; RASSI, S. G. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1101-8, Mar 2007.
- RASSI JR, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104 Suppl 1, p. 152-8, Jul 2009.

ROSSI, M. A. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. **Am Heart J**, v. 120, n. 1, p. 233-6, Jul 1990.

RUSCHITZKA, F. et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. **N Engl J Med**, v. 369, n. 15, p. 1395-405, Oct 2013.

SIDERIS, S. et al. Bifocal right ventricular pacing: an alternative way to achieve resynchronization when left ventricular lead insertion is unsuccessful. **J Interv Card Electrophysiol**, v. 35, n. 1, p. 85-91, Oct 2012. ISSN 1572-8595.

SILVA, R. T. et al. Functional behavior of patients with conventional pacemakers undergoing cardiac resynchronization. **Arq Bras Cardiol**, v. 90, n. 2, p. 138-43, Feb 2008.

SILVA, K. R. et al. Complications after Surgical Procedures in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices: Results of a Prospective Registry. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 3, p. 245-256, Sep 2016.

SPARTERA, M. et al. Role of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy in functional mitral regurgitation. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v. 17, n. 5, p. 471-80, May 2016. ISSN 2047-2412.

SWEENEY, M. O. et al. 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**, v. 107, n. 23, p. 2932-7, Jun 2003.

SWEENEY, M. O. Wide right. **Heart Rhythm**, v. 2, n. 6, p. 616-8, Jun 2005.

TANG, A. S. et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. **N Engl J Med**, v. 363, n. 25, p. 2385-95, Dec 2010.

THIBAUT, B. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex <120 milliseconds: the Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) trial. **Circulation**, v. 127, n. 8, p. 873-81, Feb 2013.

WHITE, J. A. et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. **J Am Coll Cardiol**, v. 48, n. 10, p. 1953-60, Nov 2006.

WILKOFF, B. L. et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. **JAMA**, v. 288, n. 24, p. 3115-23, Dec 2002.

WILKOFF, B. L. et al. The DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) II trial. **J Am Coll Cardiol**, v. 53, n. 10, p. 872-80, Mar 2009.

WONG, J. A. et al. Influence of pacing site characteristics on response to cardiac resynchronization therapy. **Circ Cardiovasc Imaging**, v. 6, n. 4, p. 542-50, Jul 2013.

ZAREBA, W. et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). **Circulation**, v. 123, n. 10, p. 1061-72, Mar 2011.