

Viviane Tiemi Hotta

**Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca
no remodelamento ventricular reverso de
pacientes com cardiopatia dilatada não
isquêmica: avaliação pela ecocardiografia
tridimensional**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de: Cardiologia
Orientador: Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira

São Paulo

2010

Viviane Tiemi Hotta

**Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca
no remodelamento ventricular reverso de
pacientes com cardiopatia dilatada não
isquêmica: avaliação pela ecocardiografia
tridimensional**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de: Cardiologia
Orientador: Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Hotta, Viviane Tiemi

Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca no remodelamento ventricular reverso de pacientes com cardiopatia dilatada não isquêmica : avaliação pela ecocardiografia tridimensional / Viviane Tiemi Hotta. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Marcelo Luiz Campos Vieira

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Ecocardiografia tridimensional
3.Estimulação cardíaca artificial 4.Remodelação ventricular 5.Dissincronia cardíaca

USP/FM/DBD-133/10

Dedicatória

Aos meus pais, Antonio e Evelin, meus exemplos de retidão de caráter, generosidade e amor: minha família e meu porto seguro. Por terem sempre acreditado em mim, e por estarem ao meu lado.

À minha irmã Mariane, pela amizade, carinho e incentivo constante. Pelo exemplo de perseverança, disciplina e determinação: meu orgulho.

Aos meus avós, pelos valores ensinados. À família.

Agradecimentos

Agradeço a todos os pacientes, participantes deste estudo, por eles acreditarem em sua melhora, pela disponibilidade e por representar a motivação da ciência e pesquisa médica.

Agradeço ao Dr. Marcelo Luiz C. Vieira pela paciência, parceria, incentivo, ensinamentos, amizade e, sobretudo, pelo apoio incondicional em todos os momentos desta importante fase em minha vida. Muito obrigada.

Ao Rodrigo, por seu companheirismo, apoio, paciência e compreensão. Por nossos bons momentos juntos e por estar ao meu lado nos momentos de dificuldade.

Ao Prof. Dr. Wilson Mathias Jr. pelos ensinamentos, orientações e colaboração.

À Dra Vera Márcia L. Gimenes, ao Prof. Dr. Martino Martinelli Filho e ao Prof. Dr. Charles Mady pelas orientações, sugestões e pelo tempo concedido para a fase de qualificação.

À Dra. Maria Cristina D. Abduch, Dra. Eliza K. Uenishi, Dra. Karen Paraschin, Dra. Daniela do C. Rassi Frota e Dra. Simone Cristina S. Brandão pelo incentivo, apoio e carinho ao longo deste período. Por nossas conversas, amizade e cumplicidade e por terem tornado esta fase muito mais agradável e estimulante.

Aos amigos médicos assistentes, aos pós-graduandos e aos estagiários do Setor de Ecocardiografia. Obrigada pela amizade,

companheirismo, lições cotidianas e convívio construtivo e enriquecedor ao longo destes anos.

Aos amigos da Cardiologia do Laboratório Fleury, em especial, ao Dr. Valdir Ambrosio Moises, Dr. Afonso A. Matsumoto, Dr. Luiz Eduardo Mastrocolla e Dr. Eduardo V. Lima pelos exemplos de ética, rigor científico, excelência técnica, competência, liderança, amizade e solidariedade.

À Dra. Silvana A. D. Nishioka pelo carinho, disponibilidade, ensinamentos, incentivo e colaboração.

Agradeço às auxiliares de enfermagem: Elaine C. Rodrigues, Ivaneide O. N. Farias, Claudete H. S. Rocha e toda equipe de enfermagem do Setor de Ecocardiografia do InCor/FMUSP (Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), pela inestimável ajuda e solicitude na realização dos exames e pelo carinho no trato com os pacientes.

À enfermeira Thacila R. Mozzaquatro, obrigada pela amizade e ajuda na seleção e recrutamento dos pacientes, desde o primeiro momento em que nos conhecemos.

Às funcionárias da secretaria do Setor de Ecocardiografia: Eliane R. da Silva, Telma C. B. de Souza, Sandra Regina P. Silva e Simone Mendes pela disponibilidade, atenção aos pacientes e ajuda.

À Janete C. da S. Jenel do Carmo, secretária do Setor de Marca-Passo: obrigada pela gentileza, simpatia, atenção e colaboração no atendimento às minhas solicitações.

À Neusa Rodrigues Dini, Juliana Lattari Sobrinho e Eva G. Malheiros de Oliveira pela paciência e orientações durante a pós-graduação.

À Sra. Vanda Lenir P. Gasparini e demais funcionários do Serviço de Biblioteca pelas orientações, paciência e disponibilidade.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de siglas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 O impacto da insuficiência cardíaca	2
1.2 A terapia de ressincronização cardíaca (TRC)	3
1.3 O papel da ecocardiografia na TRC	7
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo geral	11
2.2 Objetivos específicos	11
2.3 Desfechos primários e secundários	12
3 MÉTODOS	13
3.1 Descrição do estudo	14
3.2 Desenho do estudo	15
3.3 Área do estudo	16
3.4 Fases do estudo	16
3.4.1 Fase I – Seleção dos pacientes (População do estudo)	17
3.4.1.1 Critérios de inclusão	17
3.4.1.2 Critérios de exclusão	17
3.4.2 Fase II – Avaliação pré-TRC	18
3.4.2.1 Implante do Marca-Passo átrioventricular	19
3.4.3 Fase III – Avaliação após TRC	20
3.5 Análise ecocardiográfica	21
3.5.1 Análise bidimensional	22
3.5.2 Análise da dissincronia cardíaca	22
3.5.3 Análise tridimensional	25

3.5.3.1 Aquisição dos blocos <i>Full Volume</i> (bloco volumétrico)	25
3.5.3.2 Avaliação dos VDVE, VSVE e FEVE	26
3.5.3.3 Avaliação do SDI e Índice de Esfericidade	28
3.5.3.4 Estimulação com Atropina	30
3.6. Análise Estatística	31
4 RESULTADOS	33
4.1 Características clínicas da amostra total do estudo	34
4.2 Evolução clínica da amostra total do estudo	37
4.3 Efeito da TRC na duração do intervalo PR e complexo QRS na amostra total do estudo	38
4.4 Avaliação do remodelamento ventricular esquerdo pela ecocardiografia bidimensional e tridimensional após TRC	41
4.5 Avaliação dos índices de dissincronia pelo Doppler tecidual e ao Eco 3D (SDI), antes e após, TRC na amostra total do estudo	43
4.5.1 Comparação entre o Doppler tecidual e Eco 3D (SDI) na avaliação da dissincronia cardíaca, antes e após TRC	45
4.6 Análise comparativa entre os grupos respondedores (redução > ou igual a 15% do VSVE) e não respondedores	46
4.6.1 Comparação das características basais entre os grupos	47
4.6.2 Comparação da evolução clínica entre os grupos	49
4.6.3 Comparação do comportamento da duração do complexo QRS e intervalo PR entre os grupos	50
4.6.4 Comparação do efeito da TRC no remodelamento ventricular esquerdo entre os grupos	51
4.6.5 Comparação da dissincronia cardíaca avaliada pelo Doppler tecidual (TDI) entre os grupos, antes e após TRC	54
4.6.6 Comparação do índice de dissincronia cardíaca (SDI) ao Eco 3D entre os grupos, antes e após TRC	55
4.6.7 Análise da variação intraobservador e interobservador para o cálculo dos volumes diastólico, sistólico e índice de dissincronia (SDI) ao Eco 3D	56
4.7 Fatores preditores de redução dos volumes sistólicos ventriculares esquerdos após a TRC	57

4.7.1 Dados relacionados à avaliação da dissincronia cardíaca	57
4.7.2 Dados anatômicos e da função cardíaca	59
4.7.2.1 Diâmetro diastólico ventricular esquerdo, volumes ventriculares e fração de ejeção pelo método de Simpson	59
4.7.2.2 Volumes ventriculares esquerdos e Fração de ejeção pelo Eco 3D	60
4.7.3 Equação para predição de remodelamento reverso após a TRC	62
4.8 Fatores preditores de melhora da Classe Funcional (NYHA) após TRC	63
4.9 Avaliação da dissincronia cardíaca após estimulação com atropina	63
5 DISCUSSÃO	65
5.1 Análise dos dados eletrocardiográficos	66
5.1.1 Intervalo PR	66
5.1.2 Duração do complexo QRS	67
5.2 Análise dos dados Clínicos	69
5.3 Análise dos dados ecocardiográficos	71
5.3.1 Critérios ecocardiográficos morfológicos	71
5.3.1.1 Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) avaliado ao ecocardiograma bidimensional	72
5.3.1.2 Volumes ventriculares diastólico e sistólico avaliados pelos métodos de Simpson e Eco 3D	73
5.3.2 Análise ecocardiográfica da função ventricular esquerda pelos métodos de Simpson e Eco 3D	75
5.3.3 Análise da dissincronia cardíaca	77
5.3.3.1 Análise da dissincronia cardíaca pelo Doppler tecidual (TDI) de quatro (TDI 4S), seis (TDI 6S) e doze (TDI 12S) segmentos	77
5.3.3.2 Análise da dissincronia cardíaca pelo Eco 3D (SDI)	79
5.3.3.3 Comparação da análise da dissincronia cardíaca pelo Doppler tecidual (TDI) e Eco 3D (SDI)	81
5.4 Limitações do estudo	84
6 CONCLUSÕES	85
7 ANEXOS	87
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89

LISTA DE ABREVIATURAS

2D – Bidimensional

3D – Tridimensional

AE – Átrio esquerdo

BRE – Bloqueio do Ramo esquerdo

CF – Classe Funcional

BRA – Bloqueador do receptor de angiotensina II

CDI – Cardiodesfibrilador implantável

DCIV – Distúrbio da condução intraventricular

DDVE – Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DP – Desvio padrão

DSVE – Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

ECG – Eletrocardiograma

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

IAV – Intervalo Átrioventricular

IVV – Intervalo Interventricular

IC – Insuficiência cardíaca

iECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

MPaBiv – Marca-passo átriobiventricular

SDI – *Systolic Dyssynchrony Index* (Índice de dissincronia sistólico do ventrículo esquerdo avaliado pela ecocardiografia tridimensional)

TDI – *Tissue Doppler Imaging* (Doppler tecidual)

TMO – Tratamento medicamentoso otimizado

TRC – Terapia de ressincronização cardíaca

VD – Ventrículo direito

VDVE – Volume diastólico final do ventrículo esquerdo

VE – Ventrículo esquerdo

VSVE – Volume sistólico final do ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

mL	Mililitros
mm	Milímetros
ms	Milissegundos
=	Igual a
<	Inferior a
≤	Inferior ou igual a
>	Superior a
≥	Superior ou igual a
±	Mais ou menos
%	Porcentagem ou por cento

LISTA DE SIGLAS

ACCF/AHA – *American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association*

CAPPesq Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa

FAPESP Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

InCor Instituto do Coração

HCFMUSP Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

MLHFQ *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*

NYHA *New York Heart Association*

PROSPECT *Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy*

SBC Sociedade Brasileira de Cardiologia

RESUMO

HOTTA, V.T. **Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca no remodelamento ventricular reverso de pacientes com cardiopatia dilatada não isquêmica: Avaliação pela ecocardiografia tridimensional.** 2010. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Introdução: A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) tem se mostrado como um tratamento eficaz no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) grave e distúrbio da condução ventricular. A ecocardiografia tridimensional (Eco 3D) consiste em uma nova modalidade diagnóstica com resultados promissores para a identificação da dissincronia cardíaca e avaliação dos resultados da TRC. **Objetivos:** Estudar os efeitos da TRC no remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (VE), em pacientes com miocardiopatia não isquêmica, insuficiência cardíaca e distúrbio da condução intraventricular, por meio da ecocardiografia tridimensional em tempo real. **Métodos:** De janeiro de 2007 a junho de 2009, foram avaliados 24 pacientes com miocardiopatia dilatada não isquêmica, IC classe funcional (CF) III ou IV (NYHA), com tratamento medicamentoso otimizado, QRS \geq 120 ms ao eletrocardiograma, e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \leq 0,35 submetidos à TRC. Os pacientes foram avaliados antes, três e seis meses após TRC pela CF (NYHA), qualidade de vida pelo escore de Minnesota (MLHFQ), eletrocardiograma (intervalo PR e duração do QRS), ecocardiograma bidimensional (volumes diastólico – VDVE, e sistólico – VSVE, do ventrículo esquerdo, fração de ejeção ventricular esquerda - FEVE), Doppler tecidual (TDI) (avaliação da dissincronia cardíaca) e análise tridimensional (VDVE, VSVE, FEVE e dissincronia pela análise do SDI – *systolic dyssynchrony index*). Foi considerado remodelamento reverso redução \geq 15% do VSVE após a TRC. As diferenças das médias das variáveis contínuas foram analisadas com o teste T não pareado, entre os

grupos respondedor e não respondedor, depois de satisfeita a condição de normalidade. Antes da TRC, foi realizada uma análise univariada das características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas para a construção de um modelo de regressão logística. **Resultados:** 9/24(38%) dos pacientes analisados apresentaram remodelamento ventricular reverso após TRC. O grupo respondedor apresentou menores volumes ventriculares (VDVE: 230 ± 35 ml vs 316 ± 10 ml, $p = 0,045$; VSVE: 178 ± 30 ml vs 238 ± 10 ml, $p = 0,047$), avaliados pelo método de Simpson, além de maior dissincronia cardíaca, avaliada pelo Eco 3D (SDI: $13 \pm 3\%$ vs $9 \pm 3\%$, $p = 0,005$) e pelo TDI (138 ± 31 ms vs 102 ± 37 ms, $p = 0,026$). Após a análise de regressão logística, o SDI (SDI > 11%) foi o único fator independente na predição de remodelamento reverso, seis meses após a TRC (sensibilidade:0,78; especificidade:0,79). **Conclusões:** O Eco 3D foi eficaz na detecção do remodelamento reverso do VE após a TRC, por meio da detecção da redução dos volumes ventriculares esquerdos (VDVE, VSVE) e da melhora da FEVE. O SDI foi o único preditor independente de remodelamento reverso após a TRC. Apresentaram menor taxa de resposta seis meses após a TRC, os pacientes com maiores volumes ventriculares esquerdos e menor fração de ejeção ventricular esquerda. A TRC melhorou a CF (NYHA) de IC e a qualidade de vida pelo escore de Minnesota.

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Ecocardiografia tridimensional 3.Estimulação cardíaca artificial 4.Remodelação ventricular 5.Dissincronia cardíaca

SUMMARY

HOTTA, V.T. **Effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular reverse remodeling in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy: evaluation by three dimensional echocardiography.** (*thesis*) – University of São Paulo Medical School, São Paulo, 2010.

Introduction: Cardiac resynchronization therapy (CRT) consists of an effective treatment for patients with severe heart failure and ventricular conduction disturbance. Three dimensional echocardiography (3D Echo) is a new diagnostic modality with promising results in the identification of cardiac dyssynchrony and for the evaluation of CRT results. **Objectives:** To evaluate the effects of CRT in the left ventricular (LV) reverse remodeling in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy, heart failure and intraventricular conduction disturbance by using three dimensional echocardiography. **Methods:** From January, 2007 to June, 2009, twenty-four consecutive patients with heart failure, sinus rhythm, QRS ≥ 120 ms, and Functional Class III or IV (NYHA), despite optimized medical treatment and left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 0,35$, underwent CRT. All patients were assessed regarding Functional Class (NYHA), and the quality of life was evaluated using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). All patients were submitted to an electrocardiogram, two dimensional echocardiography (2D Echo) including the evaluation of cardiac dyssynchrony by Tissue Doppler Imaging (TDI) and 3D Echo (SDI - *systolic dyssynchrony index*), before, three and six months after CRT. Left ventricular reverse remodeling was defined as a reduction of at least 15% of the left ventricular systolic volume (LVSV) after CRT. The difference between the mean of the continuous variables were compared by student's T test, after being tested for normality. Before CRT, it was performed a univariate analysis of clinical, electrocardiographic and echocardiographic baseline characteristics of the patients for the construction of a logistic regression model. **Results:** 9/24 (38%) of the patients presented with left ventricular

reverse remodeling six months after CRT. Patients who presented LV reverse remodeling had smaller left ventricular volumes estimated by Simpson's rule (LV diastolic volume (LVDV): 230 ± 35 ml vs 316 ± 10 ml, $p = 0,045$; LVSV: 178 ± 30 ml vs 238 ± 10 ml, $p = 0,047$) and greater cardiac dyssynchrony detected by 3D Echo (SDI: $13 \pm 3\%$ vs $9 \pm 3\%$, $p = 0,005$) and by TDI (138 ± 31 ms vs 102 ± 37 ms, $p = 0,026$). After logistic regression analysis, the best predictors of left ventricular reverse remodeling after CRT were the cardiac dyssynchrony indexes evaluated by TDI (twelve segments) and SDI, but SDI (SDI > 11%) was the only independent factor in the prediction of left ventricular reverse remodeling six months after CRT (sensitivity of 0,78 and specificity of 0,79). **Conclusions:** 3D Echo was effective in the detection of left ventricular reverse remodeling after CRT, by detecting the reduction in left ventricular volumes (LVDV, LVSV) and the increase in LVEF. SDI was the only independent predictor of LV reverse remodeling after CRT. Patients with larger LV volumes, and smaller LVEF were more prone to not respond six months after CRT. CRT improved Functional Class (NYHA) and quality of life evaluated by MLHFQ.

Descriptors: 1. Heart Failure 2. Echocardiography, Three-dimensional 3. Cardiac Pacing, Artificial 4. Ventricular Remodeling 5. Cardiac dyssynchrony

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO:

1.1 O impacto da insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que pode representar a via final de todas as doenças cardíacas, constituindo-se em um problema mundial de saúde pública. Devido ao impacto na qualidade de vida, na morbidade e mortalidade dos pacientes portadores dessa doença, a IC é atualmente uma das prioridades, entre as enfermidades crônicas para a Organização Mundial de Saúde (OMS)¹.

A IC é uma doença cuja prevalência é elevada em pacientes idosos e, com o aumento da expectativa de vida da população geral, aliado aos avanços no tratamento das doenças cardiovasculares, resultando em maior sobrevida dos pacientes, torna-se ainda mais relevante, quando observamos o aumento da incidência e prevalência desta doença. A incidência da IC é de aproximadamente 10 casos para cada 1000 habitantes, com idade acima de 65 anos, e aproximadamente 70% dos pacientes hospitalizados por IC estão nessa faixa etária²⁻⁴.

Adicionalmente, a IC é a causa mais frequente de internação por doença cardiovascular. No ano de 2007, as doenças cardiovasculares representaram a terceira causa de internações no SUS (Sistema Único de Saúde), no Brasil, com 1.156.136 hospitalizações. Segundo dados do Ministério da Saúde, no mesmo ano, os gastos com internações hospitalares

totalizaram R\$ 232.776.739,30, o que demonstra o impacto econômico da enfermidade para o Sistema de Saúde brasileiro⁵.

Nas duas últimas décadas, ocorreram avanços importantes no tratamento farmacológico da IC. Os resultados de vários estudos clínicos demonstraram os efeitos favoráveis do tratamento polimedamentoso, direcionado ao antagonismo neuro-humoral. O desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas nesses resultados forma a base para o tratamento atual de todos os estágios de IC secundária à disfunção sistólica ventricular esquerda⁶. O objetivo da modulação farmacológica do sistema neuro-humoral é retardar o processo de remodelamento ventricular que leva, gradualmente, à disfunção ventricular, progressão da doença e dano miocárdico irreversível.

1.2 A terapia de ressincronização cardíaca (TRC)

A despeito dos avanços terapêuticos alcançados nas últimas décadas, a mortalidade de pacientes com IC permanece ainda elevada. A IC não é somente uma doença comum na população mais idosa, mas também a mais grave, visto que, em média, menos de 30% dos pacientes com mais de 65 anos sobrevive seis anos após a sua primeira hospitalização².

Novas terapêuticas têm sido desenvolvidas para pacientes com IC grave e refratária ao tratamento medicamentoso otimizado, tais como: dispositivos de assistência circulatória artificial, terapia com células-tronco e terapia de ressincronização cardíaca (TRC) com marca-passo

átriobiventricular (MPaBiv). No entanto, sempre é importante considerar que, na maioria das situações clínicas, deve ser empregada uma utilização racional da abordagem farmacológica, antes da aplicação desses dispositivos.

Entre as diversas possibilidades de tratamento para a IC, a TRC consiste em modalidade de terapêutica relativamente nova para pacientes com IC sintomática, avançada e refratária. A TRC surgiu a partir da observação inicial de que distúrbios da condução ventricular são marcadores frequentes de doença cardiovascular na população geral⁷. Os distúrbios da condução intraventricular (DCIV) são mais frequentes em portadores de IC, podendo atingir até 30% dessa população, conferindo também maior mortalidade a este subgrupo de pacientes⁸⁻¹⁰. Vários estudos documentaram a associação entre os DCIV e IC sintomática, identificando uma tendência entre o alargamento progressivo do complexo QRS ao eletrocardiograma e maior mortalidade¹¹⁻¹⁵.

Os DCIV, particularmente o bloqueio de ramo esquerdo (BRE), resultam em dissincronia inter e intraventricular significativas com consequências clínicas que incluem a redução do desempenho cardíaco caracterizado por aumento dos volumes sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, agravamento da insuficiência mitral funcional, aumento do estresse na parede ventricular, assim como o comprometimento do relaxamento ventricular¹⁶⁻¹⁸.

Dessa forma, a TRC baseia-se na estimulação de ambos os ventrículos pelo MPaBiv, corrigindo atrasos eletromecânicos, determinando

a despolarização cardíaca global sincronizada e resultando em melhora na contratilidade ventricular e na diminuição do grau de insuficiência mitral. A TRC tem como objetivo primário a restauração da sequência de ativação ventricular, possibilitando a reversão dos efeitos deletérios secundários à dissincronia ventricular¹⁹⁻²³.

Até o momento, mais de 4000 pacientes com disfunção ventricular e dissincronia significativa foram avaliados, em estudos clínicos randomizados controlados, a fim de comparar o tratamento medicamentoso otimizado (TMO), isoladamente, *versus* o TMO associado à TRC, com ou sem o implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI)²⁴⁻²⁷.

A TRC, quando associada ao TMO, em pacientes persistentemente sintomáticos, tem resultado em melhora significativa da qualidade de vida, melhora da classe funcional, aumento da capacidade física (avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos ou VO₂ ao teste cardiopulmonar), e da fração de ejeção ventricular esquerda quando empregada isoladamente²⁰⁻²³ ou em combinação com o implante de CDI²⁴⁻²⁶. Mais recentemente, em estudo clínico randomizado controlado, em que foi comparado o TMO, isoladamente ou associado à TRC, foi evidenciada redução de 37% do risco combinado de mortalidade por todas as causas, ou internação hospitalar por eventos cardiovasculares maiores²². Neste estudo, a mortalidade por todas as causas foi, significativamente, reduzida em 36% e as hospitalizações por IC em 52% com o emprego da TRC associada ao TMO.

Em revisão sistemática publicada em 2004, foi evidenciada redução de 32% das internações hospitalares por IC e 25% da mortalidade por todas

as causas após a TRC²⁸. Nessa revisão, a redução da mortalidade tornou-se evidente após três meses da TRC. Assim, a despeito das diferenças nos desenhos e métodos empregados nesses estudos, os resultados têm sido concordantes na comprovação dos benefícios e eficácia da TRC.

De acordo com diretrizes recentes, são candidatos à TRC com indicação Classe I: pacientes com disfunção sistólica com FEVE $\leq 0,35$, sintomáticos em CF III ou IV (NYHA), recebendo TMO, em ritmo sinusal e apresentando complexos QRS ≥ 120 ms⁶, segundo recomendação da AHA/ACC (2009) ou > 150 ms²⁹ (segundo recomendação da SBC/2009). Ainda de acordo com a recomendação da SBC, são candidatos à TRC com indicação Classe IIa: pacientes com disfunção sistólica com FEVE $\leq 0,35$, sintomáticos em CF III ou IV (NYHA), recebendo TMO, em ritmo sinusal e apresentando complexos QRS entre 120 ms e 150 ms, e comprovação de dissincronia cardíaca por método de imagem.

No entanto, cerca de um terço dos pacientes submetidos à TRC não apresenta melhora clínica (não respondedores), analisada por meio da melhora da CF (NYHA) da IC, do aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e da melhora dos parâmetros ecocardiográficos (remodelamento reverso ventricular esquerdo, insuficiência mitral, FEVE)³⁰⁻³⁵. Acredita-se que essa população de pacientes apresente retardos elétricos, porém não associados a retardos mecânicos da contração ventricular.

Dessa forma, novos métodos vêm sendo utilizados na seleção e avaliação de pacientes candidatos à TRC. Entre os métodos utilizados, a

ecocardiografia tem apresentado papel relevante pelo emprego da modalidade do Doppler tecidual (TDI)³⁶⁻³⁷.

1.3 O papel da ecocardiografia na TRC

A ecocardiografia tem sido o método diagnóstico de escolha para o estudo morfofuncional das estruturas cardíacas, em função de sua grande correspondência anatômica, facilidade de execução, baixo custo e ausência de riscos³⁸.

A ecocardiografia evoluiu a partir de suas primeiras técnicas, como a análise em modo unidimensional, seguida da possibilidade de observação em modo bidimensional e das várias modalidades de análise de fluxo sanguíneo com a técnica Doppler.

O TDI consiste em nova técnica ecocardiográfica, a qual permite a análise da função miocárdica regional, pela quantificação das velocidades longitudinais dentro da parede miocárdica³⁶. O emprego do TDI permite a mensuração da dissincronia eletromecânica ventricular, por intermédio da mensuração do intervalo QS (medido a partir do início do complexo QRS até o pico da onda S, evidenciada ao Doppler tecidual), nas paredes do ventrículo esquerdo (dissincronia intraventricular) e na parede lateral do ventrículo direito para avaliação da dissincronia interventricular³⁹⁻⁴⁷.

O TDI, por sua vez, apesar de ser o método, atualmente mais utilizado na avaliação da dissincronia cardíaca⁴⁸, apresenta limitações na avaliação da dissincronia intra e interventricular⁴⁹⁻⁵³. Em alguns protocolos

de observação, apenas os segmentos basais ventriculares são analisados, excluindo a análise dos segmentos apicais, e o TDI não permite a avaliação simultânea dos segmentos ventriculares estudados. Adicionalmente, o TDI possibilita apenas a avaliação da contração miocárdica longitudinal, o que corresponde somente de 15 a 20% das fibras miocárdicas (fibras longitudinais). Outra limitação da análise pelo TDI refere-se à sua dependência do ângulo de incidência do feixe ultrassônico.

A análise ecocardiográfica bidimensional, por sua vez, também apresenta limitações na observação da anatomia cardíaca, o que é resultado das inferências geométricas, assumidas para o cálculo dos volumes das câmaras cardíacas, da massa ventricular e da FEVE, a partir da análise de limitado número de planos de observação. Inadequações maiores ocorrem quando as câmaras cardíacas apresentam-se dilatadas, não se enquadrando em modelos geométricos específicos.

Dessa forma, foi desenvolvida a ecocardiografia tridimensional (Eco 3D) que possibilita a identificação estrutural cardíaca em movimento, em tempo real, a partir de múltiplos planos simultâneos de observação⁵⁴⁻⁵⁸. A ecocardiografia 3D proporciona maior proximidade com a anatomia cardíaca e resulta em grande convergência de resultados com a observação realizada pelo emprego da ressonância magnética^{59,60}. Esse método possibilita, ainda, a aferição do índice de dissincronia sistólico do ventrículo esquerdo (SDI – *systolic dyssynchrony index*)⁶¹. Nessa técnica, o ventrículo esquerdo é estudado em modelo de 17 segmentos parietais, sendo analisada a contração sistólica regional e global⁶¹. A mensuração do SDI permite a

observação do grau de dissincronia na contração ventricular, podendo estar aumentado em pacientes portadores de IC e complexo QRS alargado, observado ao ECG. O cálculo do SDI, associado à análise geométrica tridimensional, por meio da aferição do índice de esfericidade tridimensional, proporciona melhor entendimento dos mecanismos envolvidos no processo de remodelamento ventricular.

O grau de dilatação (remodelamento ventricular), espelhado pela aferição dos volumes ventriculares, assim como a geometria ventricular (índice de esfericidade) e a FEVE são parâmetros empregados para analisar a evolução morfofuncional dos pacientes portadores de IC⁶²⁻⁶⁴.

Dessa forma, a ecocardiografia 3D representa um método não invasivo, capaz de fornecer informações a respeito da anatomia e geometria cardíacas, com melhor definição e acurácia do que a modalidade bidimensional. Esse método pode ainda acrescentar dados ao TDI, na análise da dissincronia ventricular, pois oferece o potencial de avaliar, globalmente, as paredes ventriculares. A análise tridimensional, aliada à análise pelo TDI, possibilitará a avaliação de forma simultânea e mais integral da dissincronia cardíaca. Recentemente, alguns estudos clínicos têm demonstrado a utilidade da ecocardiografia 3D para avaliação da dissincronia cardíaca e para a predição de resposta à TRC⁶⁵⁻⁷⁰. Porém, o real impacto da ecocardiografia 3D na avaliação da dissincronia ventricular e remodelamento, após implante de MPaBiv, não foi amplamente determinado até o momento.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS:

2.1 Objetivo geral

Estudar os efeitos da terapia de ressincronização cardíaca na geometria ventricular esquerda (remodelamento reverso), em pacientes com miocardiopatia não isquêmica, insuficiência cardíaca e distúrbio da condução intraventricular, por meio da ecocardiografia tridimensional em tempo real.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Comparar parâmetros clínicos (qualidade de vida pela Classe Funcional NYHA e pelo score de Minnesota) e morfológicos (volumes ventriculares e a fração de ejeção ventricular esquerda, mensurados pela ecocardiografia tridimensional), antes e após terapia de ressincronização cardíaca.

2.2.2 Avaliar se os índices de dissincronia cardíaca aferidos ao ecocardiograma tridimensional, fornecem informações relevantes para a seleção e acompanhamento dos pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca.

2.2.3 Avaliar a possibilidade da construção de uma equação, a partir de parâmetros ecocardiográficos para a predição de remodelamento ventricular reverso, após a terapia de ressincronização cardíaca.

2.3 Desfechos primários e secundários

Foi considerado desfecho primário, o remodelamento reverso detectado pela ecocardiografia tridimensional, caracterizado como redução de 15% ou mais, nos volumes ventriculares sistólicos esquerdos, avaliados no seguimento clínico dos pacientes (três meses e seis meses após TRC).

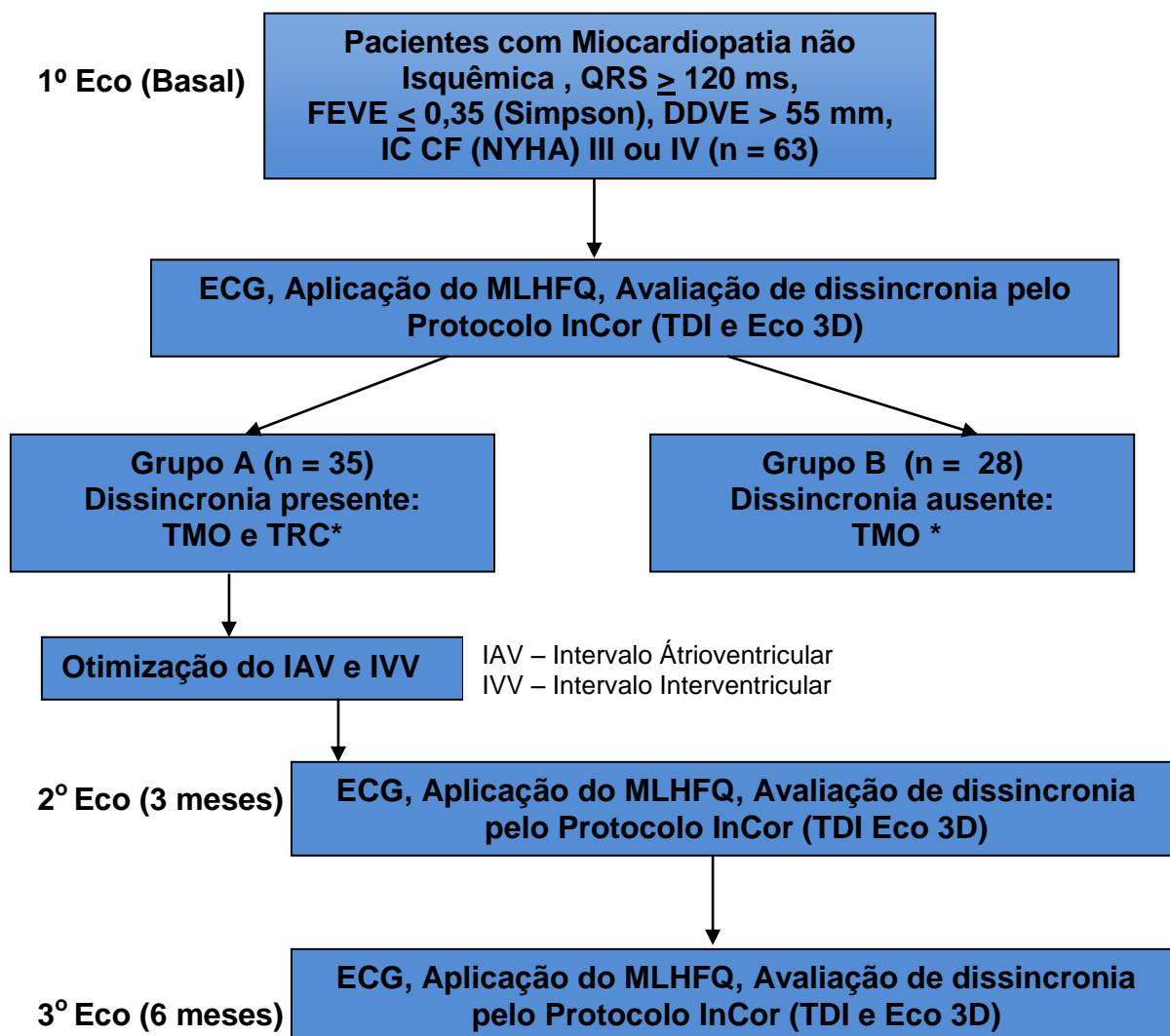
Foram considerados desfechos secundários, a melhora da CF (NYHA) (melhora de ao menos um grau da CF), melhora da fração de ejeção ventricular esquerda, redução dos índices de esfericidade e dos índices de dissincronia ao eco tridimensional após a TRC.

MÉTODOS

3 MÉTODOS:

3.1 Descrição do estudo

Foi realizado estudo prospectivo e observacional, no período de 01/01/2007 a 01/06/2009. Foram avaliados pacientes com miocardiopatia não isquêmica, IC, DCIV, em vigência de TMO otimizado, divididos em dois grupos: Grupo A - com evidência de dissincronia ao ecocardiograma, sendo submetidos ao implante de marca-passo átriobiventricular, e Grupo B - sem dissincronia para indicação de TRC e mantidos em TMO. Foram avaliados os seguintes parâmetros: volumes do ventrículo esquerdo, massa ventricular esquerda, relação volume/massa, índice de dissincronia sistólico do ventrículo esquerdo e índice de esfericidade do ventrículo esquerdo.

3.2 Desenho do Estudo

* Na primeira avaliação ecocardiográfica, os pacientes foram avaliados, antes e após a injeção de atropina, na dose de 0,04 mg/Kg até a dose máxima de 2,0 mg, infundida em oito minutos. Foi realizada análise ecocardiográfica para detectar possíveis alterações na dissincronia associadas ao aumento da frequência cardíaca.

MLHFQ: *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*.

TMO: Tratamento medicamentoso otimizado.

3.3 Área do estudo

O estudo foi realizado no Instituto do Coração (InCor), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (HCFMUSP). Os pacientes foram selecionados nos ambulatórios da Unidade Clínica de Arritmia e Estimulação Cardíaca Artificial e Unidade de Miocardiopatias. As avaliações clínicas foram realizadas nos ambulatórios dessas unidades. Os exames de imagem foram realizados no Centro de Pesquisa em Ecocardiografia e Cardiologia (CEPEC), do Serviço de Ecocardiografia do InCor/HCFMUSP, São Paulo.

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do InCor – HCFMUSP, pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, conforme Protocolo de Pesquisa nº 240/06, e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob o protocolo de Nº 2004/07474-9

3.4 Fases do estudo

O estudo foi composto de três fases: fase I, seleção de pacientes; fase II, avaliação pré-implante do MPaBiv; e fase III, avaliação pós-implante. Após a coleta dos dados, os resultados foram agrupados para a realização da análise estatística.

3.4.1 Fase I – Seleção de pacientes

3.4.1.1 Critérios de inclusão

Foram estudados pacientes com diagnóstico de miocardiopatia de etiologia não isquêmica que preenchessem os seguintes critérios:

1. Idade entre 18 e 75 anos;
2. TMO na dose máxima tolerada pelo paciente por pelo menos um mês antes da inclusão no estudo;
3. ritmo sinusal;
4. QRS \geq 120 ms ao ECG de 12 derivações;
5. FEVE \leq 0,35 (medida ao ecocardiograma bidimensional pelo método de Simpson);
6. diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo $>$ 55 mm;
7. presença de sinais e sintomas de IC CF III ou IV (NYHA).

Os pacientes com idade maior que 40 anos e fatores de risco para doença arterial coronária foram submetidos à realização de cineangiocoronariografia para a exclusão de etiologia isquêmica.

3.4.1.2 Critérios de exclusão:

1. Imagem ecocardiográfica inadequada à análise tridimensional. O bloco do exame tridimensional foi considerado inadequado para a análise quando dois ou mais segmentos não foram visibilizados ou

- na presença de artefatos de translação cardíaca;
2. presença de fibrilação atrial ou de grande irregularidade do ritmo cardíaco pré-TRC;
 3. pacientes impossibilitados de permanecer em pequeno período de apneia (15 a 20 segundos) para aquisição das imagens ecocardiográficas tridimensionais;
 4. desistência do paciente em continuar no estudo;
 5. não realização dos exames no prazo determinado no protocolo;
 6. morte antes de completar pelo menos a primeira reavaliação (aos três meses após TRC).

3.4.2 Fase II - Avaliação pré-TRC

Após a seleção, foram coletados os seguintes dados para cada paciente: dados pessoais, medicações em uso com as respectivas doses. O paciente foi orientado a não mudar as medicações ou as suas dosagens até o término do estudo, exceto se ocorresse uma descompensação maior da doença, ou a critério clínico, do médico assistente do paciente.

Na avaliação clínica, o paciente foi questionado sobre os sintomas de IC para avaliar a CF, e sobre a presença de outras comorbidades. O questionário para avaliação da qualidade de vida (MLHFQ) (Anexo A) foi explicado ao paciente ou responsável, quando necessário. O ECG de 12 derivações foi realizado para a avaliação do ritmo do paciente, medida do intervalo PR e da duração do complexo QRS.

Os pacientes foram submetidos à ecocardiografia bidimensional, com avaliação pelo TDI e Eco 3D, para avaliação dos volumes ventriculares, FEVE e da dissincronia cardíaca. Foi realizada estimulação com atropina e reavaliação da dissincronia cardíaca (pelo TDI e Eco 3D), imediatamente após, com a finalidade de evidenciar possíveis alterações associadas à variação da frequência cardíaca.

3.4.2.1 *Implante do Marca-Passo átriobiventricular*

Entre os pacientes incluídos no estudo e que apresentavam dissincronia significativa no momento basal, 6/27 (22%) dos pacientes receberam implante de MPaBiv, em centro cirúrgico por toracotomia, e 21/27 (78%) dos pacientes por punção da veia subclávia esquerda e cateterização do seio coronário. Um paciente necessitou de novo procedimento cirúrgico no 7° PO do implante do MPaBiv, devido ao aumento do limiar do eletrodo de VE e estimulação da loja do marca-passo. Nesse caso, optou-se por implante de eletrodo epicárdico por toracotomia ânterolateral esquerda. Uma paciente apresentou estimulação diafragmática não resolvida com reprogramação do marca-passo, necessitando de nova abordagem cirúrgica, após dois meses do implante de MPaBiv.

Antes da alta hospitalar, os pacientes foram submetidos à avaliação ecocardiográfica, para programação do intervalo átrioventricular (IAV) ótimo, por meio da fórmula de Ritter⁷¹⁻⁷².

$$\text{IAV ótimo} = \text{IAV curto} + \{(\text{IAV longo} + \text{QA longo}) - (\text{IAV curto} + \text{QA curto})\}$$

Esse método tem por finalidade sincronizar a contração atrial com o início da sístole ventricular, e requer a programação do marca-passo com um IAV curto (50 ms) e um IAV longo (200 a 250 ms), a fim de avaliar o impacto do IAV, no enchimento diastólico do VE. O intervalo interventricular (IVV) foi programado, após ajuste do IAV ótimo, pela análise da integral da velocidade e do tempo (VTI) do fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo^{73,74}.

Após a alta hospitalar, a programação eletrônica do MPaBiv foi reavaliada no décimo dia após o implante do marca-passo, e após um e, também, três meses do implante de acordo com a rotina da Unidade Clínica de Arritmia e Estimulação Cardíaca Artificial do InCor. O objetivo dessas avaliações foi garantir o funcionamento adequado dos MPaBiv, em cada paciente.

3.4.3 Fase III – Avaliação após TRC

Após três e seis meses do implante do MPaBiv (Grupo A), os pacientes foram reavaliados. Foram registradas as medicações e dosagens, e a CF de IC (NYHA) foi reavaliada. Os pacientes foram submetidos à avaliação da qualidade de vida, por meio do escore de Minnesota (MLHFQ)^{77,78}. Foram novamente realizados: ECG de 12 derivações, ecocardiografia bidimensional com avaliação pelo TDI e Eco 3D.

3.5 Análise ecocardiográfica

Os estudos ecocardiográficos foram realizados com o equipamento IE33 *Philips Medical Systems*, Andover, MA, EUA, disponível no setor de Ecocardiografia do InCor/FMUSP, SP. Esse equipamento foi adquirido em decorrência de projeto temático aprovado pela FAPESP, nº 2004/07474-9. Foram realizados os estudos ecocardiográficos bidimensional, análise de fluxos cardíacos pelo estudo Doppler, análise de dissincronia pelo Doppler tecidual (TDI), e avaliação tridimensional em tempo real. As imagens foram adquiridas nos planos paraesternal longitudinal de câmaras esquerdas, transversal e apical 2, 3 e 4 câmaras, de acordo com padronização da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁷⁷. Foram realizados três estudos ecocardiográficos nos pacientes selecionados:

1. A primeira avaliação ecocardiográfica de cada paciente foi realizada no momento da inclusão do paciente no estudo. Foram realizados ecocardiograma 3D e TDI, com avaliação da dissincronia cardíaca. Os pacientes com evidência de dissincronia receberam TRC, enquanto os demais permaneceram em TMO.
2. A segunda e terceira avaliações ecocardiográficas foram realizadas três e seis meses após TRC (grupo dissincronia).

3.5.1 *Análise bidimensional*

Foram avaliados os seguintes parâmetros nos estudos ecocardiográficos:

- 1- Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo e Diâmetro Sistólico Ventrículo Esquerdo em projeção paraesternal longitudinal de câmaras esquerdas;
- 2- volume Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo (VDVE);
- 3- volume Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo (VSVE);
- 4- FEVE (método de Simpson);
- 5- avaliação do fluxo mitral para a análise da diástole ventricular com o emprego do estudo Doppler pulsátil.

3.5.2 *Análise da dissincronia cardíaca*

Para a determinação de dissincronia intra e interventricular foi utilizado o protocolo modificado do *Saint Mary Hospital, Imperial College of Medicine*, Londres, GB⁴⁷ associado à mensuração do índice de dissincronia sistólico (SDI) do ventrículo esquerdo, com o emprego da ecocardiografia tridimensional (Protocolo InCor).

O emprego do TDI permite a mensuração da dissincronia eletromecânica intra e interventricular, por intermédio da avaliação dos intervalos QS (medido a partir do início do complexo QRS até o pico do componente sistólico evidenciado ao TDI). Os intervalos QS do ventrículo

esquerdo foram medidos nos segmentos basais (ânulo valvar mitral) e médios das paredes anterolateral, septal inferior (Figura 1), inferior, anterior, inferolateral e septal anterior (análise de 12 segmentos). O intervalo QS ventricular direito foi medido no segmento basal da parede lateral do ventrículo direito (ânulo valvar tricúspide).

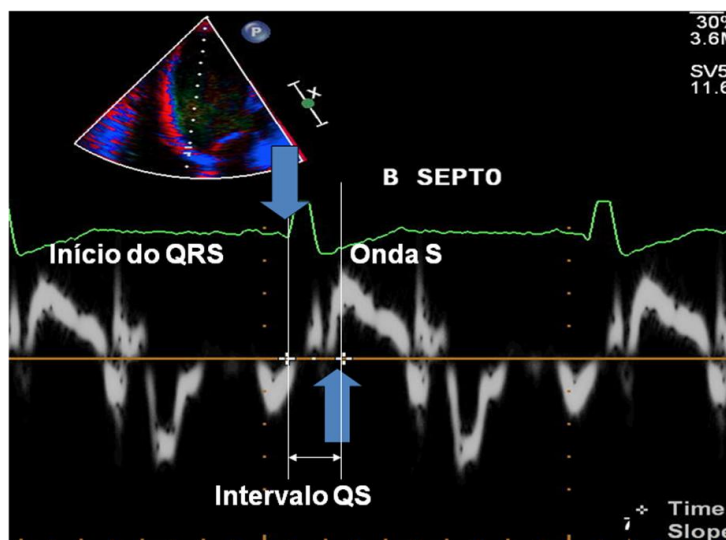


Figura 1 - Registro do Doppler tecidual acoplado ao ECG para demonstração da medida do intervalo QS, utilizado para o cálculo da dissincronia inter e intraventricular.

Evidência de dissincronia cardíaca (Protocolo modificado do *Saint Mary Hospital, Imperial College of Medicine, Londres, GB*⁴⁷): A dissincronia cardíaca foi considerada significativa na presença de dois critérios maiores.

I - Critérios maiores

a) - Dissincronia intraventricular esquerda (Figura 2)

- Doppler tecidual - intervalo eletromecânico QS > 65 ms (maior diferença entre os intervalos QS das paredes do ventrículo esquerdo).

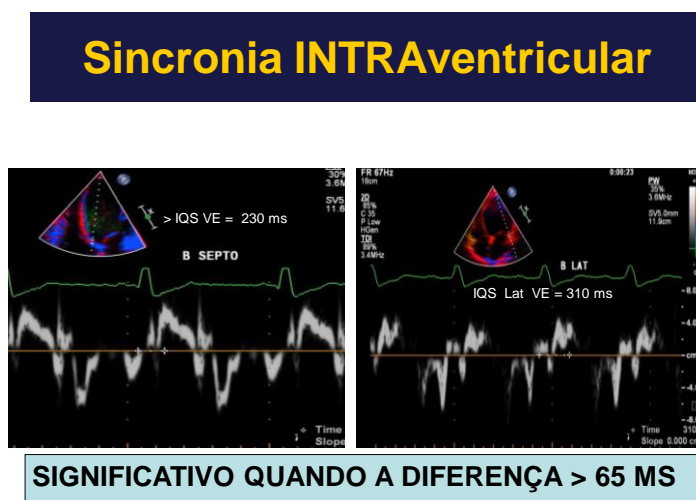


Figura 2 - Avaliação da dissincronia intraventricular esquerda pelo TDI.

b) - Dissincronia interventricular conjugada (Figura 3)

- Doppler tecidual: $\{(N1 - N2) + N3\} > 100 \text{ ms}$ onde
 - N1 = intervalo eletromecânico QS do VD;
 - N2 = menor intervalo eletromecânico QS do VE;
 - e N3 = maior diferença entre os intervalos do VE.

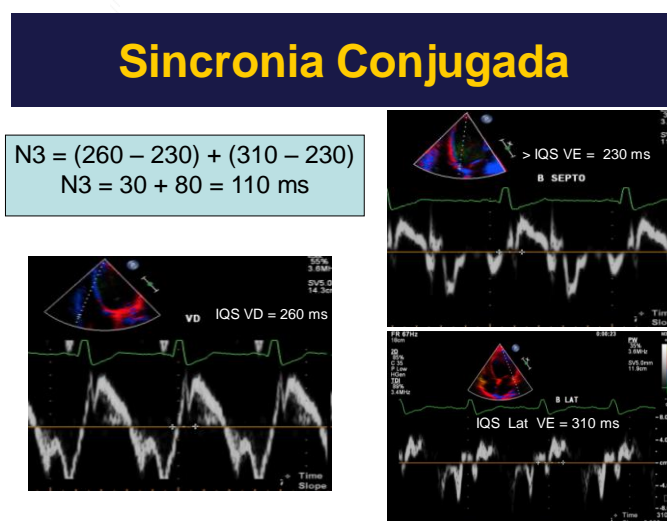


Figura 3 - Avaliação da dissincronia interventricular conjugada pelo TDI.

3.5.3 Análise Tridimensional

3.5.3.1 Aquisição dos blocos *Full Volume* (bloco volumétrico)

Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e foi utilizado transdutor matricial X3, compatível com o equipamento IE33, *Philips Medical Systems*. As imagens tridimensionais, em tempo real, foram adquiridas em apneia expiratória (15 a 20 segundos), com a observação do ciclo cardíaco a partir do registro eletrocardiográfico. Para a avaliação dos volumes ventriculares e FEVE, os ajustes de ganho e compressão foram realizados de forma a permitir a obtenção de imagens de boa qualidade técnica e identificação clara das bordas endocárdicas.

A obtenção do bloco volumétrico (*Full Volume*) foi feita a partir da aquisição de quatro pequenos subvolumes, em ciclos cardíacos consecutivos, que combinados fornecem um bloco piramidal de maior

volume (110° x 100°). Em cada aquisição, os ajustes foram feitos de modo que a totalidade do volume ventricular esquerdo estivesse contida no bloco avaliado.

Para avaliação da dissincronia do VE, quando possível, a taxa de repetição de quadros (*frame rate*) foi otimizada pela redução da profundidade e pela aquisição de um bloco volumétrico constituído por sete subvolumes.

3.5.3.2 Avaliação dos VDVE, VSVE e FEVE

Os VDVE, VSVE, e FEVE foram avaliados, posteriormente, em estação de trabalho equipada com programa específico (Q-Lab, versões 5.0. e 6.0., *Philips Medical System*, Andover, MA, EUA) por um algoritmo semiautomático para a identificação das bordas endocárdicas. Este programa fornece, para cada quadro adquirido, a visão dos planos apical quatro câmaras, apical duas câmaras e transversal. Para a reconstrução volumétrica do VE, são identificados cinco pontos de referência.

Antes da identificação desses pontos, foram realizados alinhamento do ventrículo esquerdo, nos planos coronal (quatro câmaras), sagital (duas câmaras) e transversal, de modo que possíveis imagens subótimas ou encurtamento do VE pudessem ser corrigidos (Figura 4). Após o alinhamento dos planos, foram identificados, manualmente, os seguintes pontos de referência: anel valvar mitral das paredes septal inferior, lateral anterior, inferior, anterior e ápice do VE, nos momentos de maior (VDVE) e

menor (VSVE) volume ventricular esquerdo. A partir desses pontos de referência, são identificadas as bordas endocárdicas para o cálculo automático do VDVE, VSVE e FEVE. Nos casos em que a detecção automática apresentou qualidade subótima (falha na identificação das bordas endocárdicas), foi realizada edição das imagens. A seguir, foram realizadas análises sequenciais quadro a quadro, a partir dos pontos de referência identificados. Os VDVE, VSVE, FEVE e SDI são, então, calculados automaticamente.

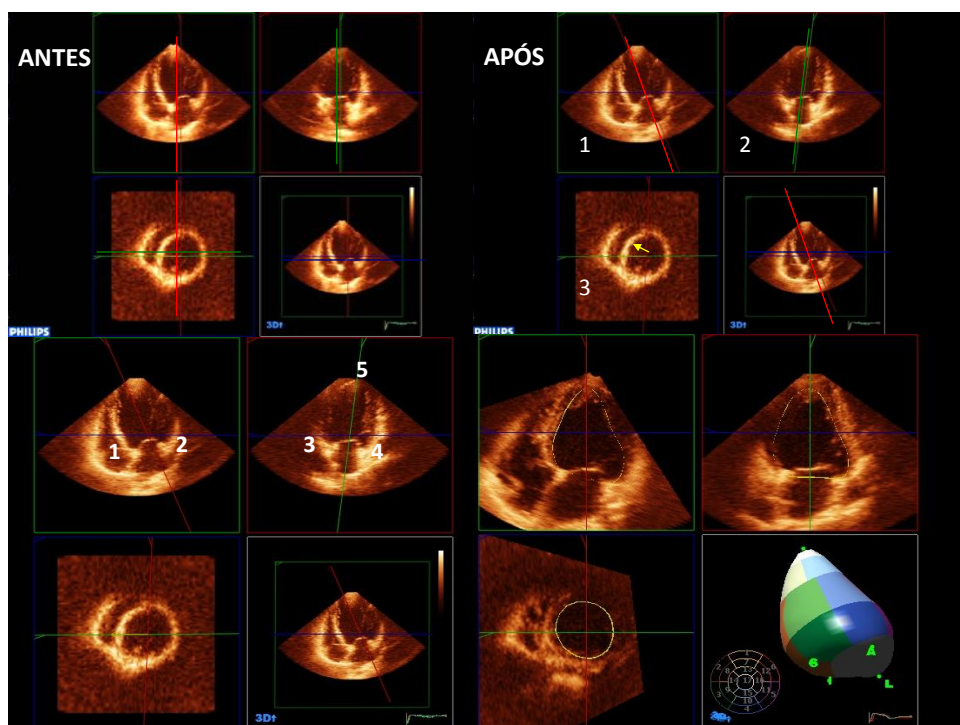


Figura 4 - No alto, à esquerda, observam-se as imagens pré (*acima, à direita*) e após (*acima, à esquerda*) alinhamento. Foi realizado alinhamento entre a ponta das cúspides da valva mitral e o ápice do VE, nos planos quatro e duas câmaras (*acima, à direita*). A seguir, são identificados manualmente cinco pontos de referência (*abaixo, à esquerda*) e então realizada a análise sequencial para o cálculo dos VDVE, VSVE e FEVE.

3.5.3.3 Avaliação do SDI e Índice de Esfericidade

O Eco 3D fornece o percentual de dissincronia cardíaca pela mensuração do índice de dissincronia sistólico do ventrículo esquerdo (SDI). Neste método, o ventrículo esquerdo é estudado em modelo de 17 segmentos parietais, sendo analisada a contração sistólica regional e global⁶¹ (Figura 5). O SDI representa o desvio padrão do tempo de contração sistólica final, de cada um dos 16 segmentos (o segmento 17 é excluído da análise), comparado com a contração sistólica final global (menor índice representa menor dissincronia) (Figura 5). A mensuração do SDI permite não somente acrescentar informação com relação à discriminação dos pacientes que irão responder a TRC, como também indicar o melhor sítio para o implante do eletrodo biventricular (implantado no segmento de maior dissincronia)⁷⁰.

Para o cálculo do SDI, foram adquiridos blocos piramidais (*Full Volume*), englobando todo o ventrículo esquerdo durante apneia respiratória. Os ajustes no aparelho foram realizados de forma que o ventrículo esquerdo estivesse contido, inteiramente, no menor bloco possível, para fins de otimização do *frame rate*. Dessa forma, houve melhora da resolução temporal do bloco adquirido. Foram desprezadas imagens capturadas durante períodos de arritmia cardíaca.

Conforme descrito, os cálculos ao ecocardiograma 3D são realizados de forma semiautomática, a partir de pontos específicos de referência identificados manualmente.

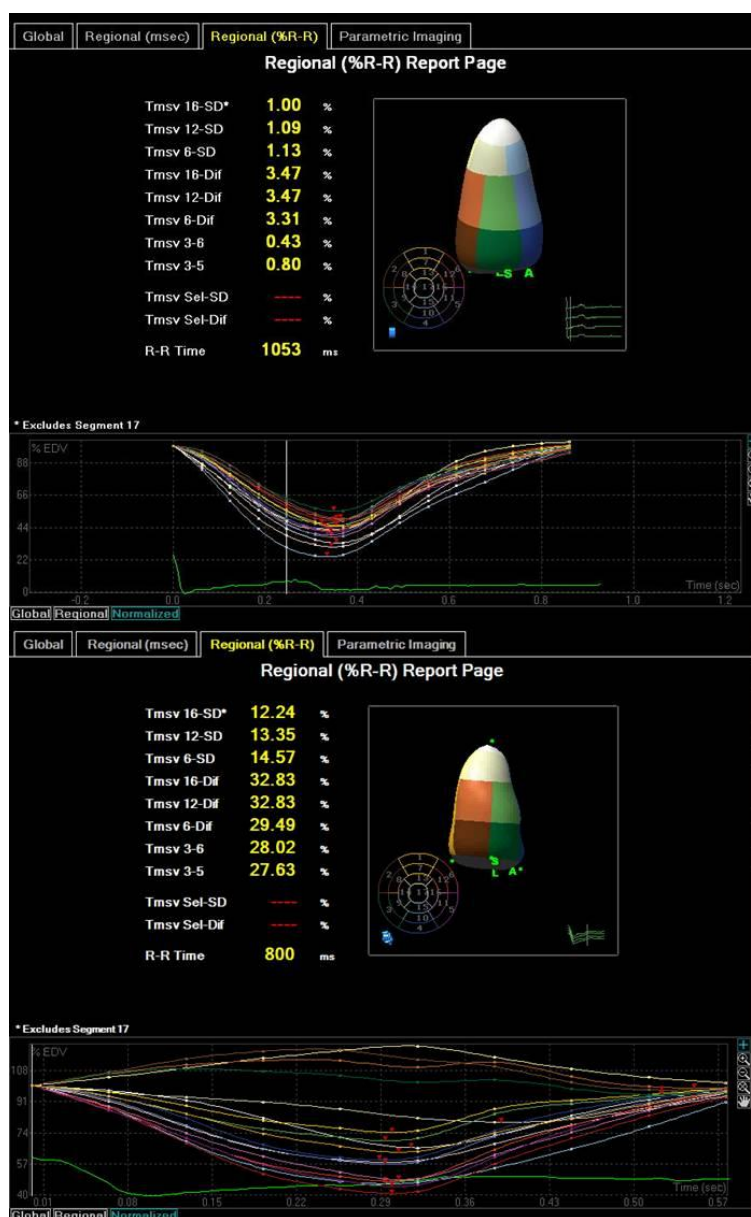


Figura 5: Avaliação com o emprego da ecocardiografia 3D do índice de dissincronia sistólico ventricular esquerdo (SDI), em um paciente normal (*acima*; SDI = 1,0%) e em um paciente com miocardiopatia dilatada (*abaixo*; SDI = 12,24%, VN < 5%)^{61,67,68,78}.

O índice de esfericidade tridimensional do ventrículo esquerdo é definido como a razão entre o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE), aferido ao Eco 3D, e o diâmetro esférico do ventrículo esquerdo⁶², obtido como o maior diâmetro nos planos coronal ou sagital. Desta forma,

$$\text{Índice de esfericidade ventricular 3D} = \frac{\text{VDFVE}}{4/3\pi(D/2)^3}$$

O valor de normalidade foi calculado a partir da análise de 20 pacientes normais e foi estimado em $0,29 \pm 0,08$.

3.5.3.4 *Estimulação com Atropina*

Após a realização do primeiro ecocardiograma e, na ausência de contra indicações (glaucoma e prostatismo), os pacientes receberam atropina na dose de 0,04 mg/kg, infundida via endovenosa, em oito minutos (0,25 mg a cada minuto até a dose máxima de 2,0 mg). Foi realizada a avaliação de dissincronia, no momento de frequência cardíaca máxima, de acordo com o protocolo InCor. Os pacientes do grupo Dissincronia ausente em repouso que apresentaram dissincronia, após infusão de atropina, receberam terapia medicamentosa e foram mantidos em um registro para avaliação de possível implante de MPaBiv, posteriormente.

3.6 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada para as variáveis quantitativas contínuas, pelo cálculo dos valores mínimos, máximos, médias e desvios padrão. As variáveis qualitativas foram apresentadas em números absolutos, e calculadas as frequências absolutas e relativas (percentagem). As diferenças das médias das variáveis contínuas, para os pacientes que apresentaram e não apresentaram remodelamento ventricular, foram realizadas com o emprego do teste T não pareado para amostras independentes, quando a suposição de normalidade foi satisfeita.

Antes da aplicação do teste T de Student, a distribuição normal para as variáveis contínuas foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para analisar as variações dos volumes ventriculares, a fração de ejeção, índice de dissincronia ventricular, índice de esfericidade tridimensional e diâmetros ventriculares dos ecocardiogramas realizados, ao longo do seguimento clínico, foi realizado o teste T pareado.

Para a avaliação de diferenças entre os grupos (respondedores e não respondedores) com relação às variáveis discretas/ categóricas (sexo, fatores de risco: hipertensão arterial, diabetes, etiologia da miocardiopatia, CF (NYHA), escore de qualidade de vida pelo MLHFQ e os tratamentos medicamentosos), utilizou-se o teste Exato de Fisher.

A comparação entre os parâmetros aferidos pela ecocardiografia bidimensional e tridimensional foi efetuada com o emprego de testes de regressão linear e correlação de Pearson (r). Os resultados dos testes com

valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

Foi realizada a análise da variação intraobservador e interobservador das medidas dos volumes diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, fração de ejeção ventricular esquerda e do índice de dissincronia obtidos pela ecocardiografia tridimensional, por meio do cálculo do coeficiente de correlação de concordância.

A regressão logística univariada e múltipla foi usada para identificar parâmetros preditivos de redução do VSVE, após TRC. Nesse modelo, as variáveis independentes foram aquelas que se mantiveram com nível de significância $p < 0,05$. A sensibilidade e especificidade de cada variável, antes da TRC, que foi capaz de melhor predizer a redução $\geq 15\%$ VSVE após a terapia, foram determinadas pela curva de características operacionais (ROC).

Foram utilizados o Excel (2007), para a tabulação e organização dos resultados, e um programa computacional para realização da análise estatística (SPSS versão 13.0, Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

4 RESULTADOS:

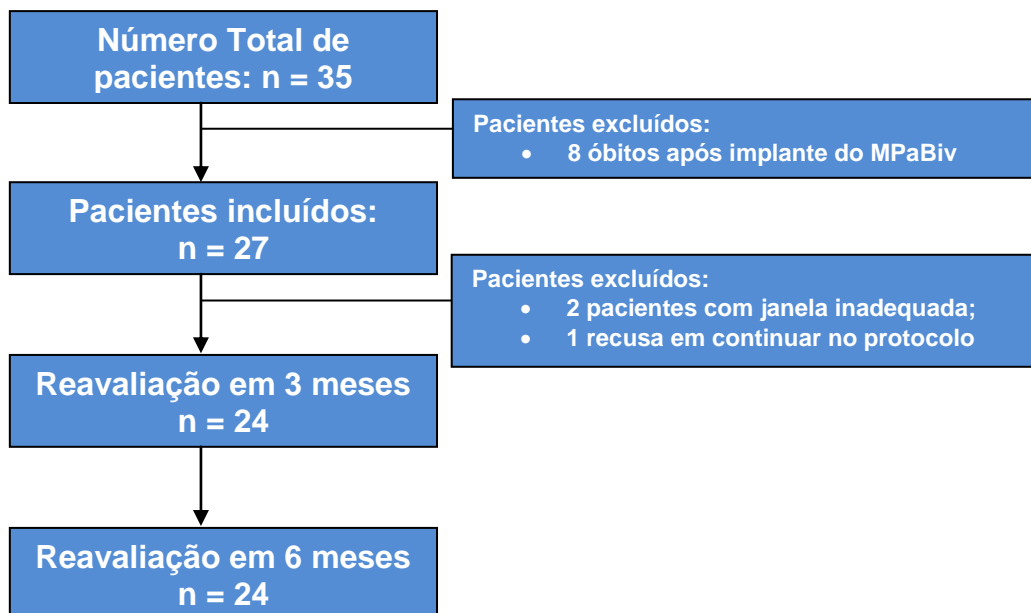
4.1 Características clínicas da amostra total do estudo

Foram selecionados, prospectivamente, 63 pacientes, no período de janeiro de 2007 a junho de 2009, com diagnóstico de miocardiopatia não isquêmica, IC CF III ou IV (NYHA) sob TMO, duração do QRS ≥ 120 ms ao ECG e FEVE $\leq 0,35$, avaliada pelo método de Simpson modificado. Todos os pacientes concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após a avaliação ecocardiográfica da dissincronia cardíaca, 35 pacientes foram encaminhados para o implante de MPaBiv e 28 pacientes foram mantidos em tratamento conservador.

Foram avaliados 35 pacientes no grupo submetido ao implante de MPaBiv. Ocorreram oito óbitos, antes dos três meses de reavaliação. Dos 27 pacientes restantes, dois pacientes foram excluídos por imagem ecocardiográfica inadequada, e uma paciente recusou a realização dos exames de acompanhamento, após a TRC. Assim, 24 pacientes realizaram reavaliação em três e seis meses após a TRC (Fluxograma 1).

Grupo Dissincronia

Fluxograma 1



A média etária dos 27 pacientes analisados foi de $58,9 \pm 9,7$ anos, sendo 10/27 (37%) dos pacientes do sexo masculino e 17/27 (63%) do sexo feminino. A etiologia da miocardiopatia foi idiopática, na maioria dos pacientes (24/27 pacientes; 89%), e chagásica em 3/27 pacientes (11%). A maioria dos pacientes (21/27 pacientes; 77,8%) era portadora de hipertensão arterial sistêmica, enquanto 6/27 pacientes (22,2%) apresentavam antecedente de Diabetes Mellitus (Tabela 1).

Em relação ao tratamento medicamentoso, 26/27 pacientes (96,3%) estavam em uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECAs) ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs), 26/27 pacientes (96,3%) em uso de betabloqueadores e diuréticos, 25/27 pacientes (92,3%) em uso de espironolactona, e 16/27 pacientes (59,3%) em

uso de digoxina. O tratamento foi mantido, sem alterações, durante todo o período de seguimento (Tabela 1).

Tabela 1: Características clínicas da amostra total do estudo

Características	Total: n = 27 (%)
Idade (média \pm DP)	58,9 \pm 9,7 anos
Sexo	
Masculino	10 (37%)
Feminino	17 (63%)
Etiologia	
Idiopática	24 (89%)
Chagásica	3 (11%)
Hipertensão Arterial	21 (77,8%)
Diabetes Mellitus	6 (22,2%)
Tratamento medicamentoso	
iECAs ou BRAs	26 (96,3%)
Betabloqueadores	26 (96,3%)
Espironolactona	25 (92,3%)
Diuréticos	26 (96,3%)
Digoxina	16 (59,3%)

DP: Desvio padrão.

4.2 Evolução clínica da amostra total do estudo

Após três meses da TRC, houve melhora da CF (NYHA), $p < 0,001$, de pelo menos um grau em 18/24 (75%) dos pacientes e manutenção da CF em 6/24 (25%) dos pacientes (Figura 6). Aos seis meses após a TRC, 19/24 (79%) mantiveram a melhora na CF (NYHA) e 5/24 (21%) não apresentaram alterações da CF, $p < 0,001$ (Figura 6). Também foi evidenciada melhora da qualidade de vida, avaliada pelo escore de Minnesota (MLHFQ), aos três meses após TRC, em 21/24 (88%) dos pacientes, piora em 1/24 (4%) e 2/24 (8%) dos pacientes não apresentaram alterações, ($p < 0,001$). Aos seis meses após a TRC, 20/24 (83%) dos pacientes apresentaram melhora do MLHFQ, 3/24 (13%) apresentaram piora e 1/24 (4%) paciente não apresentou alterações, $p < 0,001$ (Figura 7; Tabela 2).

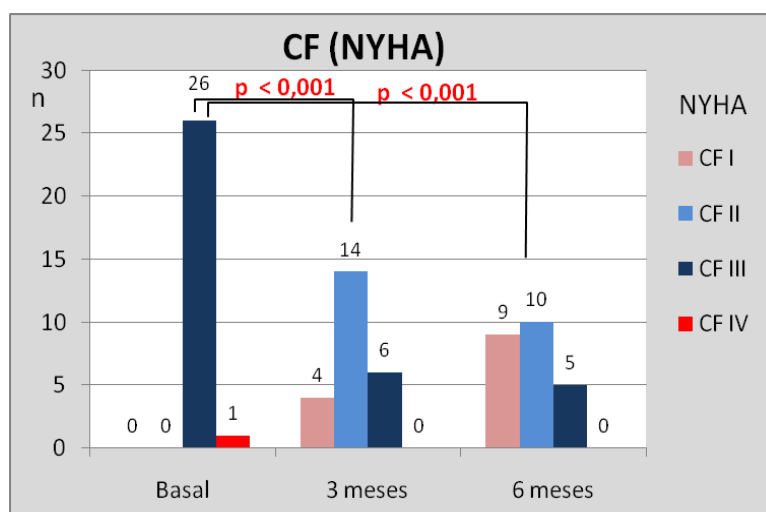


Figura 6 - Evolução da CF (NYHA) nos períodos basal (pré-TRC), três e seis meses após implante de MPaBiv. Após TRC, houve melhora da CF na maioria dos pacientes. No momento basal, a maioria dos pacientes encontrava-se em CF III ou IV. Aos três meses de TRC, a maioria dos pacientes encontra-se em CF I e II (NYHA). A melhora foi mantida aos seis meses de reavaliação.

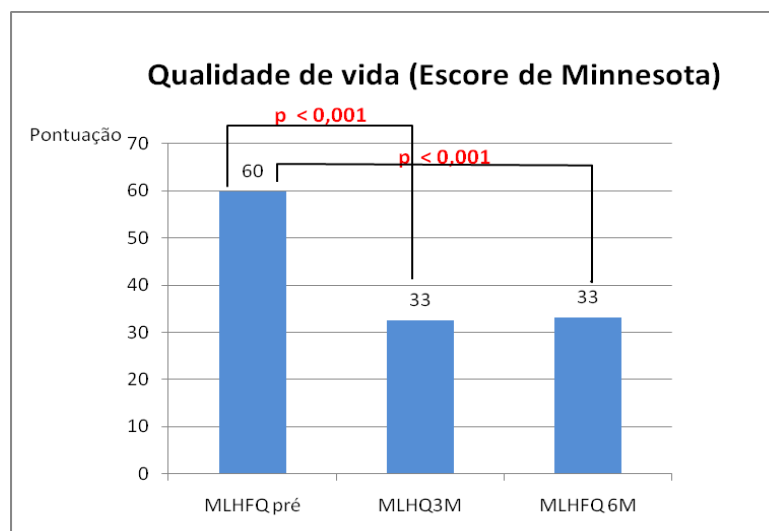


Figura 7 - As médias dos escores de qualidade de vida avaliadas pelo MLHFQ nos momentos basal, três e seis meses após TRC são representadas. Observa-se melhora significativa da qualidade de vida a partir dos três meses ($p < 0,001$), a qual é mantida aos seis meses de reavaliação ($p < 0,001$).

4.3 Efeito da TRC na duração do intervalo PR e complexo QRS na amostra total do estudo

Com relação ao eletrocardiograma, a frequência cardíaca média avaliada, nos momentos basal, três meses e seis meses após TRC, foi de 72 ± 13 bpm, 70 ± 8 bpm e 68 ± 8 bpm, respectivamente. Houve redução dos intervalos PR e da duração dos complexos QRS ao eletrocardiograma, após a TRC. O intervalo PR diminuiu de 204 ± 36 ms, para 164 ± 37 ms, aos três meses após TRC, $p < 0,001$, e 155 ± 20 ms, $p < 0,001$, aos seis meses após TRC (Figura 8). Em relação à duração do complexo QRS, os valores médios nos momentos basal, três meses e seis meses foram 164 ± 23 ms, 153 ± 33 ms, $p = 0,075$, e 146 ± 28 ms, $p = 0,003$, respectivamente (Figura 8). A grande maioria dos pacientes, 26/27 (96,3%) pacientes, apresentava

morfologia de bloqueio de ramo esquerdo ao eletrocardiograma. (Tabela 2)

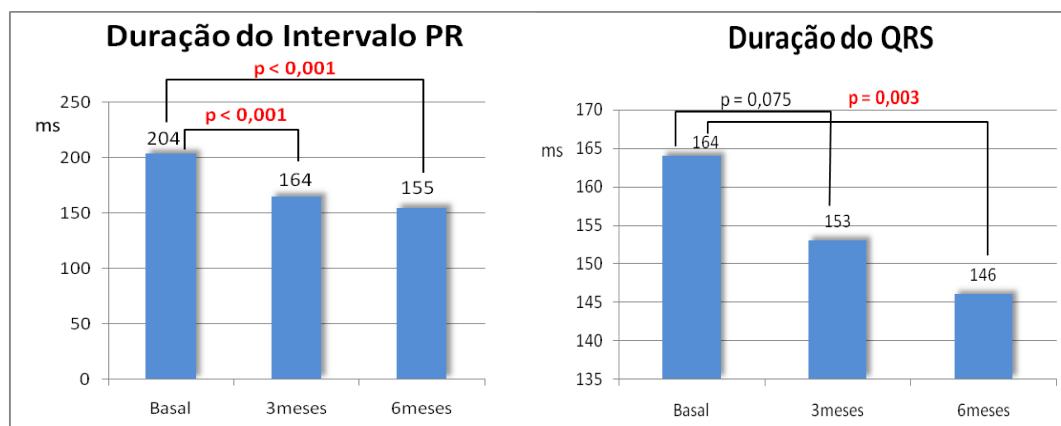


Figura 8 - À esquerda, a duração do intervalo PR avaliada ao eletrocardiograma de 12 derivações, é representada nos momentos basal, três e seis meses após TRC. Foi observada redução aos três meses após TRC, $p < 0,001$, a qual se manteve aos seis meses da TRC, $p < 0,001$. À direita, a duração do QRS, avaliada ao eletrocardiograma de 12 derivações, é representada nos momentos basal, três e seis meses após TRC. Foi observada redução, após seis meses da TRC ($p = 0,003$).

Tabela 2 - Evolução da amostra total do estudo

Parâmetro	MOMENTO DA ANÁLISE				
	Basal	3 meses	P	6 meses	P
	(Pré-TRC) (n = 27)	(Após TRC) (n = 24)		(Após TRC) (n = 24)	
Escore de Minnesota	60 ± 21	33 ± 21	<0,001	33 ± 24	<0,001
Classe Funcional					
I	-	4 (17%)		9 (37%)	
II	-	14 (58%)	<0,001	10 (42%)	<0,001
III	26 (96%)	6 (25%)		5 (21%)	
IV	1 (4%)	-		-	
ECG					
FC (bpm)	72 ± 13	70 ± 8	NS	68 ± 8	NS
Intervalo PR (ms)	204 ± 36	164 ± 37	<0,001	155 ± 20	<0,001
Duração do QRS (ms)	164 ± 23	153 ± 33	0,075	146 ± 28	0,03
BRE	96,3% (1)	-	-	-	-
DDVE (2D) (mm)	74 ± 9	72 ± 12	NS	72 ± 13	NS
DSVE (2D) (mm)	67 ± 7	64 ± 13	NS	65 ± 13	NS
VDVE (2D) (ml)	283 ± 117	262 ± 124	0,018	256 ± 137	0,038
VSVE (2D) (ml)	219 ± 93	196 ± 105	0,007	185 ± 114	0,027
FEVE (2D)	0,23 ± 0,05	0,27 ± 0,08	0,028	0,28 ± 0,10	0,006
VDVE (3D) (ml)	252 ± 105	227 ± 113	0,187	239 ± 129	0,163
VSVE (3D) (ml)	194 ± 86	168 ± 95	0,065	183 ± 115	0,347
FEVE (3D)	0,23 ± 0,05	0,28 ± 0,07	0,008	0,28 ± 0,10	0,033
TDI (INTRA) (ms)					
Análise de 4S	70 ± 34	77 ± 28	0,029	59 ± 35	0,769
Análise de 6S	90 ± 36	86 ± 28	0,229	78 ± 42	0,509
Análise de 12S	119 ± 38	103 ± 29	0,813	93 ± 44	0,618
SDI (3D)	10,5 ± 3,9	9,9 ± 4,6	0,38	9,9 ± 5,1	0,46
Massa (2D)(g)	188 ± 51	173 ± 51	0,024	177 ± 48	0,706
Massa (3D) (g)	252 ± 66	263 ± 110	0,511	263 ± 108	0,479
Esfericidade (3D)	0,48 ± 0,07	0,53 ± 0,10	0,020	0,46 ± 0,08	0,580

NOTA: Os parâmetros foram descritos em média ± desvio padrão.

4.4 Avaliação do remodelamento ventricular esquerdo pela ecocardiografia bidimensional e tridimensional, após TRC

A análise dos volumes ventriculares pelo modo bidimensional, por meio do método de Simpson (VDVE: 283 ± 117 ml; VSVE: 219 ± 93 ml no momento basal), revelou redução dos volumes ventriculares diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VDVE: 262 ± 124 ml, $p = 0,018$; VSVE: 196 ± 105 ml, $p = 0,007$) após três meses da TRC. Essa redução manteve-se na avaliação após seis meses da TRC (VDVE: 256 ± 137 ml, $p = 0,038$; VSVE: 185 ± 114 ml, $p = 0,027$). Aos três meses após TRC, houve redução de 21 ml (7%) da média dos valores de VDVE e 23 ml (11%) da média dos valores de VSVE, em relação ao momento basal. Aos seis meses a redução da média dos valores de VDVE foi de 27 ml (10%) e de 34 ml (16%) dos valores do VSVE em relação ao momento basal (Tabela 2).

A Fração de ejeção ventricular esquerda ($0,23 \pm 0,05$), avaliada pelo método de Simpson, também apresentou melhora aos três meses ($0,28 \pm 0,07$, $p = 0,028$) após TRC, e a qual se manteve aos seis meses ($0,28 \pm 0,10$, $p = 0,006$), após TRC. (Tabela 2)

A análise ecocardiográfica 3D evidenciou médias e desvio padrão dos volumes ventriculares diastólico e sistólico de 252 ± 105 ml e 194 ± 86 ml, respectivamente, no momento basal. Após a TRC, houve redução não significativa dos volumes ventriculares, avaliados ao Eco 3D. Aos três meses após TRC, houve redução de 25 ml (10%) da média dos valores de VDVE e

de 26 ml (13%) da média dos valores de VSVE, em relação ao momento basal (VDVE: 227 ± 113 ml, $p = 0,187$; VSVE: 168 ± 95 ml, $p = 0,065$). Aos seis meses após TRC, a redução do VDVE foi de 13 ml (5%) e de 6 ml (6%) do VSVE, em relação ao momento basal (VDVE: 239 ± 129 ml, $p = 0,163$; VSVE: 183 ± 115 ml, $p = 0,347$). Com relação à FEVE, houve melhora (21,7%), em relação ao momento basal (FEVE: $0,23 \pm 0,05$), evidenciada aos três meses, após TRC (FEVE: $0,28 \pm 0,07$, $p = 0,008$) e que se manteve aos seis meses (FEVE: $0,28 \pm 0,10$; $p = 0,033$) (Tabela 2; Figuras 9 e 10).

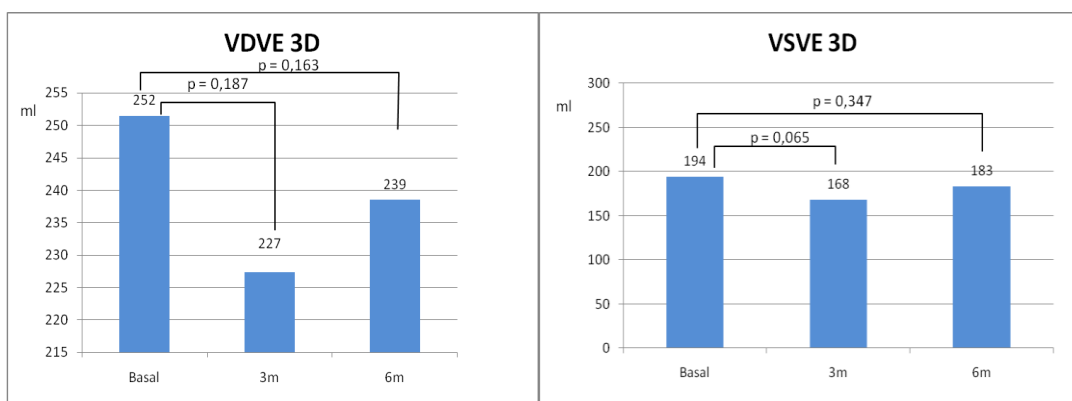


Figura 9 - Avaliação dos VDVE (à direita) e dos VSVE (à esquerda) nos momentos basal, três meses e seis meses após TRC.

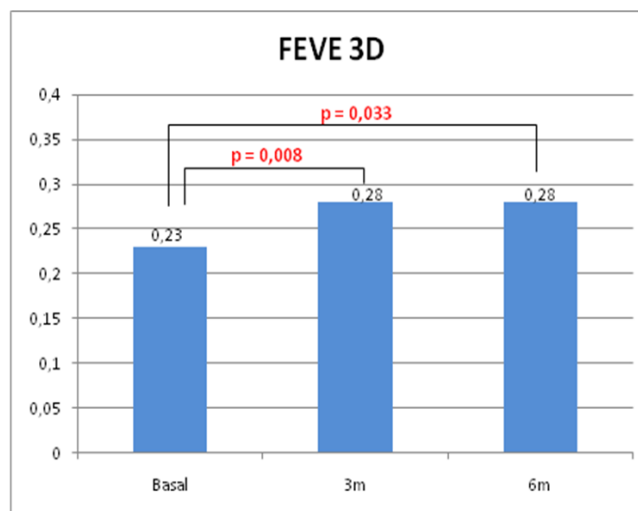


Figura 10 - Avaliação da FEVE nos momentos basal, três e seis meses após TRC, pelo Eco 3D.

Não houve variação da massa ventricular esquerda aos três meses ($p = 0,511$ pelo Eco 3D) e seis meses ($p = 0,706$ ao Eco 2D, $p = 0,479$ ao Eco 3D), após a TRC (Tabela 2).

4.5 Avaliação dos índices de dissincronia pelo Doppler tecidual e ao Eco 3D (SDI), antes e após TRC, na amostra total do estudo

Com relação à análise da dissincronia cardíaca, a avaliação pelo TDI não evidenciou redução dos atrasos eletromecânicos, quando avaliada a dissincronia intraventricular, nas análises de 4, 6 e 12 segmentos. O índice de dissincronia (SDI), avaliado ao ecocardiograma tridimensional, também não se modificou nos momentos três e seis meses após TRC, quando comparados ao momento basal na amostra total do estudo (Tabela 2; Figuras 11 e 12).

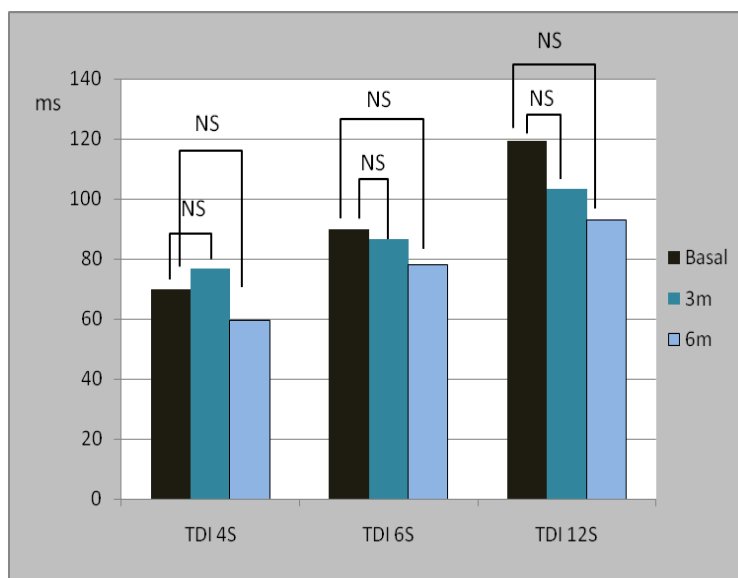


Figura 11 - Avaliação da dissincronia cardíaca pelo Doppler tecidual nos momentos basal, três meses e seis meses após TRC. Não houve diferença nos valores da dissincronia cardíaca entre os momentos avaliados (NS = diferença não significativa).

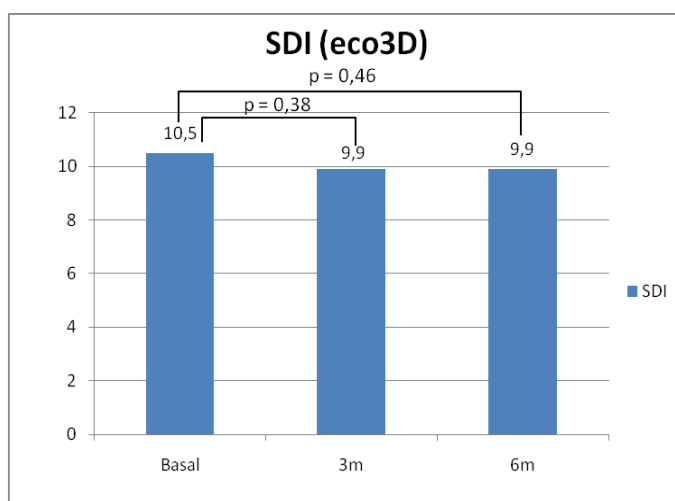


Figura 12 - Avaliação da dissincronia cardíaca pelo Eco 3D (SDI) nos momentos basal, três e seis meses após TRC. Não houve diferença nos valores da dissincronia cardíaca entre os momentos avaliados.

4.5.1 Comparação entre o Doppler tecidual e Eco 3D (SDI) na avaliação da dissincronia cardíaca, antes e após TRC

A comparação entre a avaliação da dissincronia cardíaca pelo TDI e pelo Eco 3D (SDI) não evidenciou correlação entre os métodos, nos momentos basal, três e seis meses após TRC. Não houve diferença entre as correlações entre SDI e TDI de 4, 6 ou 12 segmentos, na maioria dos períodos analisados. Após três meses da TRC, houve moderada correlação entre o SDI e a análise pelo TDI 4S ($r = 0,51$) e TDI 6S ($r = 0,52$) (Figura 13).

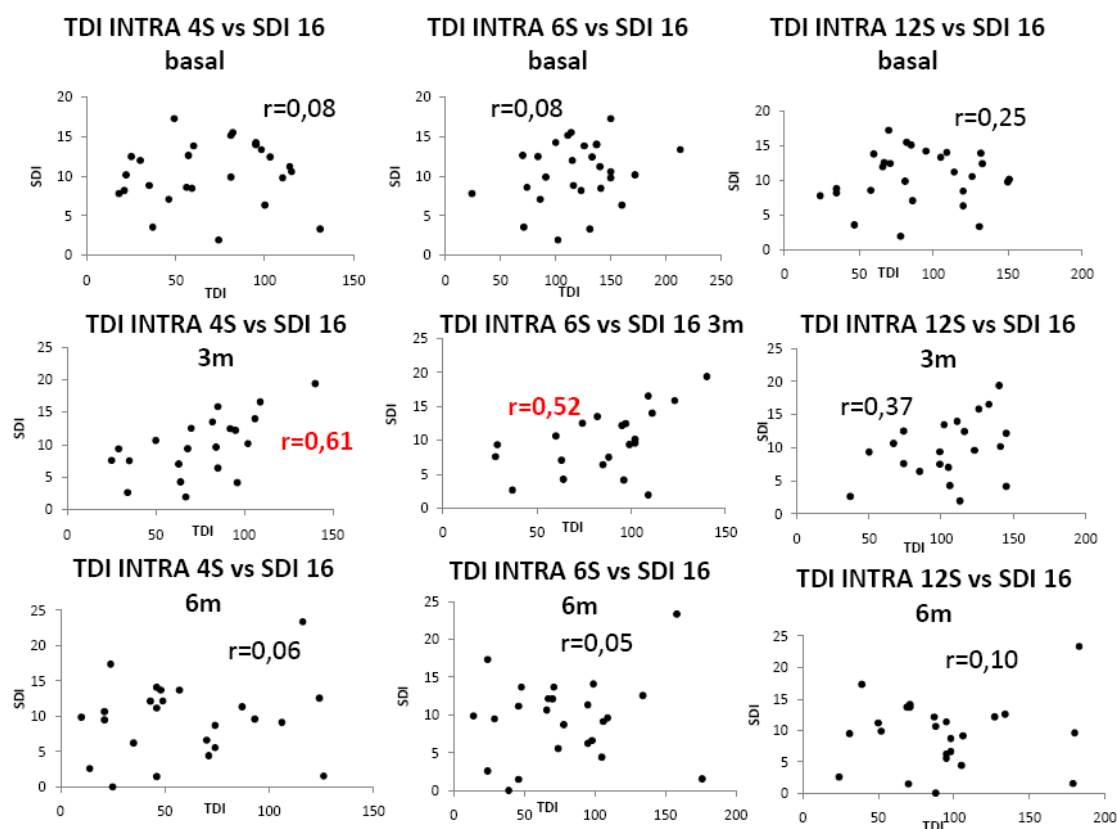


Figura 13 - Comparação entre a avaliação da dissincronia cardíaca intraventricular pelos métodos TDI e Eco 3D. Houve moderada correlação entre os métodos na análise de 4 segmentos ($r = 0,61$) e 6 segmentos ($r = 0,52$), aos três meses de avaliação.

4.6 Análise comparativa entre os grupos respondedores (redução > ou igual a 15% do VSVE) e não respondedores.

Após seis meses da TRC, os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a redução do volume sistólico ventricular esquerdo, avaliado pela ecocardiografia tridimensional: grupo I (GI) (pacientes respondedores), 9/24 (38%) pacientes que apresentaram redução do VSVE $\geq 15\%$; e grupo II (GII) (pacientes não respondedores), 15/24 (62%) pacientes que não apresentaram redução significativa do VSVE, tendo este último apresentado aumento do VSVE. A média do VSVE no GI reduziu de $165,8 \text{ ml} \pm 25,5 \text{ ml}$ para $109,2 \text{ ml} \pm 35,2 \text{ ml}$, seis meses após TRC ($p = 0,002$), enquanto que no GII, a média do VSVE foi de $208,6 \text{ ml} \pm 100,5 \text{ ml}$ para $227,9 \text{ ml} \pm 124,9 \text{ ml}$ ($p = 0,126$)(Figura 14).

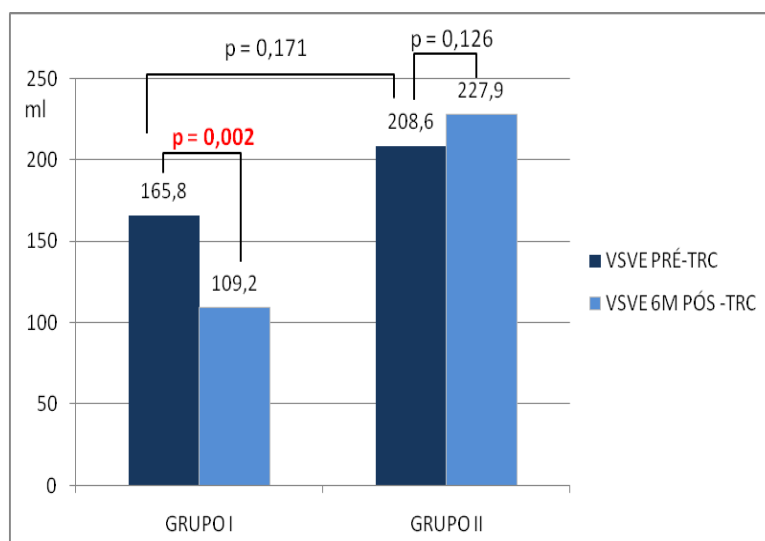


Figura 14 - Demonstração da variação da média dos volumes sistólicos do ventrículo esquerdo (VSVE em ml), pré-TRC e pós-TRC, no GI (pacientes respondedores) e GII (pacientes não respondedores).

4.6.1 *Comparação das características basais entre os grupos*

Antes da TRC, não foram observadas diferenças em relação ao sexo, idade, CF de IC, avaliação da qualidade de vida pelo MLHFQ, duração do QRS, FEVE e tratamento medicamentoso máximo tolerado para IC.

Antes da TRC, os volumes ventriculares diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, avaliados pelo Eco 3D, não foram menores no GI, (GI: VDVE: 219 ± 37 ml, GII: VDVE: 268 ± 122 ml, $p = 0,171$; GI: VSVE: 166 ± 26 ml, GII: VSVE: 209 ± 101 ml, $p = 0,135$). Não houve diferença na FEVE ($p = 0,475$) entre os grupos, porém o SDI foi, significativamente, maior no GI ($13 \pm 2\%$), quando comparado ao GII ($9 \pm 3\%$), $p = 0,005$, antes da TRC. Não houve diferença em relação à massa ventricular esquerda ($p = 0,462$) ao Eco 3D e ao índice de esfericidade ($p = 0,395$), entre os grupos. (Tabela 3)

A análise de 12 segmentos da dissincronia cardíaca pelo Doppler tecidual mostrou valores maiores no GI (grupo respondedor, TDI 12S: 138 ± 31 ms), em relação ao GII (TDI 12S: 102 ± 37 ms), $p = 0,026$. A análise da dissincronia cardíaca pelo Doppler tecidual, com quatro segmentos ($p = 0,672$) e seis segmentos ($p = 0,858$), não evidenciou diferenças entre os GI e GII, no momento basal. (Tabela 3)

Tabela 3 - Comparação das características basais entre os grupos

Variável	GI (9)	GII (15)	P
Idade em anos (média \pm DP)	60 \pm 9	59 \pm 10	0,714
Sexo Masculino (n - %)	2/9 (22%)	7/15 (46%)	0,225
Hipertensão arterial Sistêmica (n - %)	7/9 (78%)	11/15 (73%)	0,603
Diabetes Mellitus (n - %)	3/9 (33%)	2/15 (33%)	0,255
Etiologia Idiopática (n - %)	9/9 (100%)	13/15 (87%)	0,225
CF NYHA (n - %)			0,620
CF III	8/9 (89%)	14/15 (93%)	
CF IV	1/9 (11%)	1/15 (7%)	
MLHFQ (média \pm DP)	62 \pm 17	60 \pm 25	0,859
Tratamento Medicamentoso (n - %)			
iECA ou BRA	14/15 (93%)	9/9 (100%)	0,625
Betabloqueador	14/15 (93%)	9/9 (100%)	0,620
Espironolactona	13/15 (87%)	9/9 (100%)	0,380
Diuréticos	14/15 (93%)	9/9 (100%)	0,620
Digoxina	10/15 (69%)	6/9 (67%)	0,668
Duração do QRS em ms (média \pm DP)	163 \pm 16	161 \pm 26	0,763
Duração do PR em ms (média \pm DP)	200 \pm 19	215 \pm 49	0,305
DDVE em mm (média \pm DP)	70 \pm 5	75 \pm 11	0,193
AE em mm (média \pm DP)	48 \pm 4	47 \pm 6	0,644
VDVE (Simpson) em ml (média \pm DP)	230 \pm 35	316 \pm 140	0,045
VSVE (Simpson) em ml (média \pm DP)	178 \pm 30	238 \pm 10	0,047
FEVE (Simpson) (média \pm DP)	0,24 \pm 0,04	0,22 \pm 0,04	0,178
VDVE ao ECO 3D em ml (média \pm DP)	219 \pm 37	268 \pm 122	0,171
VSVE ao ECO3D em ml (média \pm DP)	166 \pm 26	209 \pm 101	0,135
FEVE ao ECO3D (média \pm DP)	0,24 \pm 0,05	0,23 \pm 0,05	0,475
SDI ao ECO 3D em % (média \pm DP)	13 \pm 3	9 \pm 3	0,005
Massa ao Eco 3D em g (média \pm DP)	238 \pm 38	260 \pm 79	0,462
Índice de Esfericidade (média \pm DP)	0,47 \pm 0,04	0,48 \pm 0,08	0,395
TDI (ms)			
4S	74 \pm 31	68 \pm 37	0,672
6S	89 \pm 34	86 \pm 38	0,858
12S	138 \pm 31	102 \pm 37	0,026

NOTA: DP:desvio padrão.

4.6.2 Comparação da evolução clínica entre os grupos

Após seis meses da TRC, ambos os grupos apresentaram melhora clínica, avaliada pela CF (NYHA) (Figura 15) e pelo escore de Minnesota (Figura 16). Ao final de seis meses após a TRC, todos os pacientes do G1 estavam em CF I (3/9; 33%) ou CF II (6/9; 66%), $p = 0,004$, enquanto que no GII, 5/15 (33%) dos pacientes persistiram em CF III, apesar de 6/15 (40%) pacientes estarem em CF I e 4/15 (27%) pacientes em CF II NYHA, $p = 0,012$.

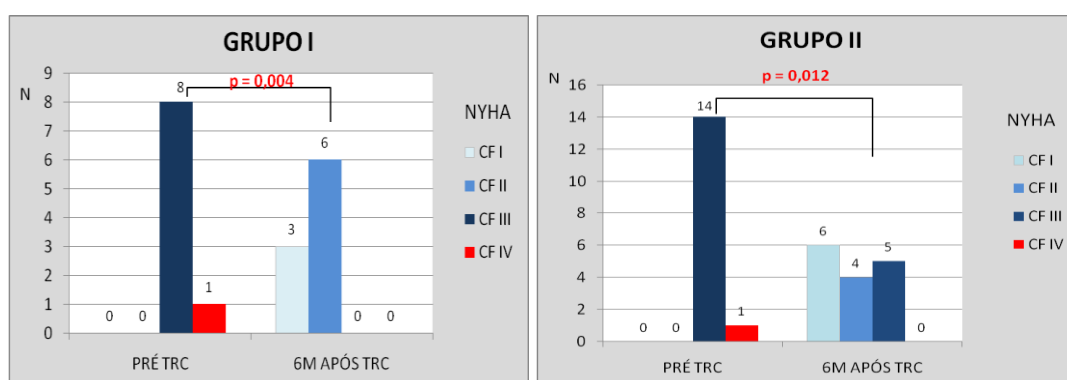


Figura 15 - Demonstração da evolução clínica dos pacientes antes e após a TRC, segundo a classe funcional (NYHA). Ao final de seis meses após TRC, todos os pacientes do G1 (grupo respondedor) apresentavam-se em CF I ou II, enquanto que, no GII, 33% dos pacientes persistiram em CF III .

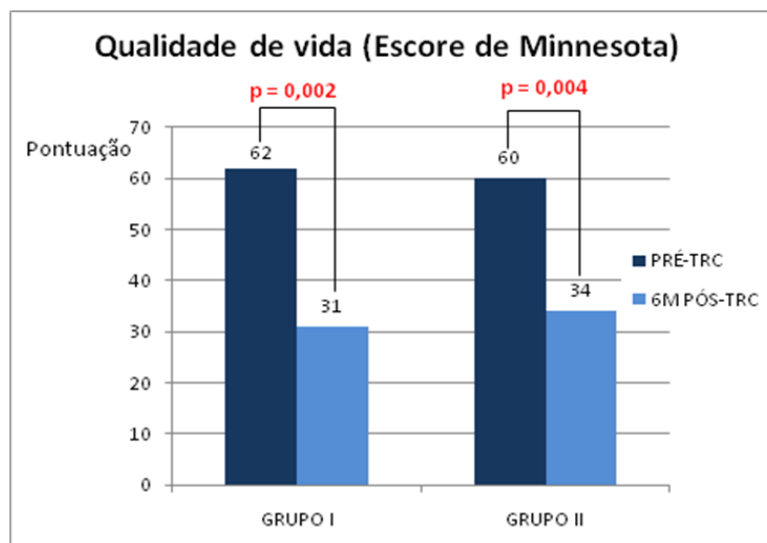


Figura 16 - Demonstração do escore de qualidade de vida dos pacientes antes e após a TRC, segundo o escore de Minnesota. Ao final de seis meses após TRC, houve melhora em ambos os grupos.

4.6.3 Comparação do comportamento da duração do complexo QRS e intervalo PR entre os grupos

Após a TRC, houve redução da duração do complexo QRS em ambos os grupos. Contudo, apenas no GI ocorreu redução significativa. No GI, a duração média do QRS diminuiu de $163 \pm 15,9$ ms para 147 ± 14 ms (seis meses após TRC), $p = 0,013$, redução média de 32 ms (20%). No GII, a redução foi de 161 ± 26 ms para 155 ± 53 ms, $p = 0,602$, redução média de 6 ms (4%) (Figura 17). Antes da TRC, não houve diferença na duração do intervalo PR, avaliado ao eletrocardiograma entre os grupos. Após a TRC, houve redução significativa semelhante da média da duração do intervalo PR entre os grupos. No GI, a média da duração do intervalo PR foi de $200 \pm$

19 ms pré-TRC para 146 ± 14 ms após TRC, $p < 0,001$, redução média de 54 ms (27%). No GII, a redução foi de 215 ± 49 ms para 161 ± 21 ms, redução média de 54 ms (25%), $p = 0,004$ (Figura 17).

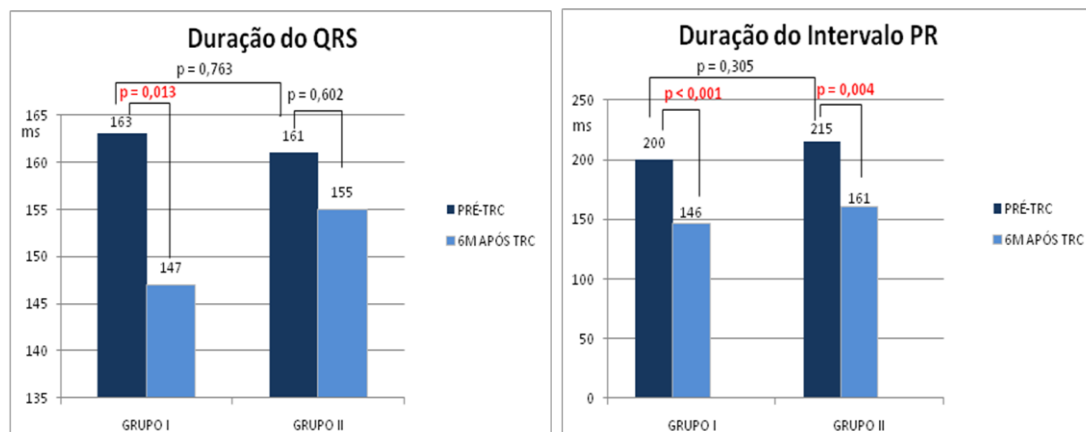


Figura 17 - À esquerda, demonstração da redução da média da duração do complexo QRS (ms) pré-TRC e após TRC, nos pacientes do GI (pacientes respondedores) e GII (pacientes não respondedores). À direita, demonstração da redução da média da duração do intervalo PR (ms) pré-TRC e após TRC, no GI (pacientes respondedores) e GII (pacientes não respondedores).

4.6.4 Comparação do efeito da TRC no remodelamento ventricular esquerdo entre os grupos

Seis meses após a TRC, houve redução dos VDVE e VSVE no GI, porém, não no GII. No GI, o VDVE reduziu de 219 ± 37 mL (pré-TRC) para 166 ± 83 mL (pós-TRC), redução média de 53 mL (24%), $p = 0,007$. No GII, houve aumento dos VDVE e VSVE (VDVE de 268 ± 122 mL para 282 ± 145 mL, $p = 0,291$, e VSVE de 209 ± 24 mL para 228 ± 125 mL, pré-TRC e seis meses após TRC, respectivamente) (Figuras 14 e 18).

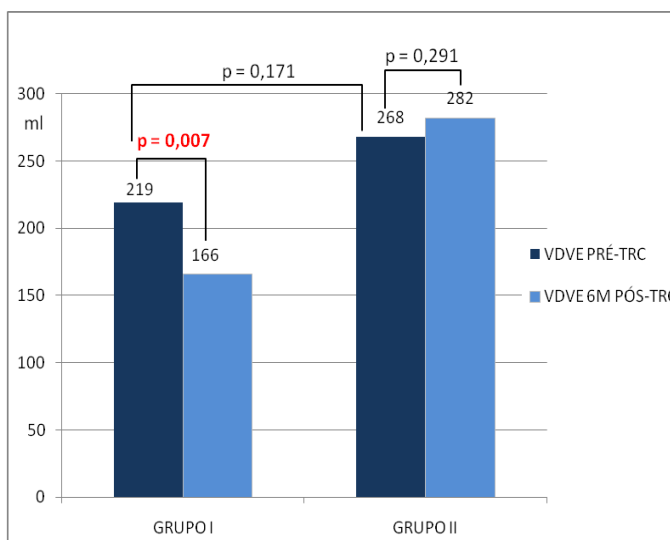


Figura 18 - Demonstração da variação da média dos volumes diastólicos do ventrículo esquerdo (VDVE em ml), pré-TRC e pós-TRC, no GI (pacientes respondedores) e GII (pacientes não respondedores).

Seis meses após a TRC, houve aumento da FEVE no GI, porém, não no GII. No GI, a FEVE ao Eco 3D foi de $0,24 \pm 0,05$ (pré-TRC) para $0,36 \pm 0,10$ (pós-TRC), aumento médio de 0,12 (50%), $p = 0,008$. No GII, houve manutenção da FEVE (FEVE: $0,23 \pm 0,05$ pré-TRC e FEVE: $0,23 \pm 0,06$ pós-TRC), $p = 0,326$ (Figura 19).

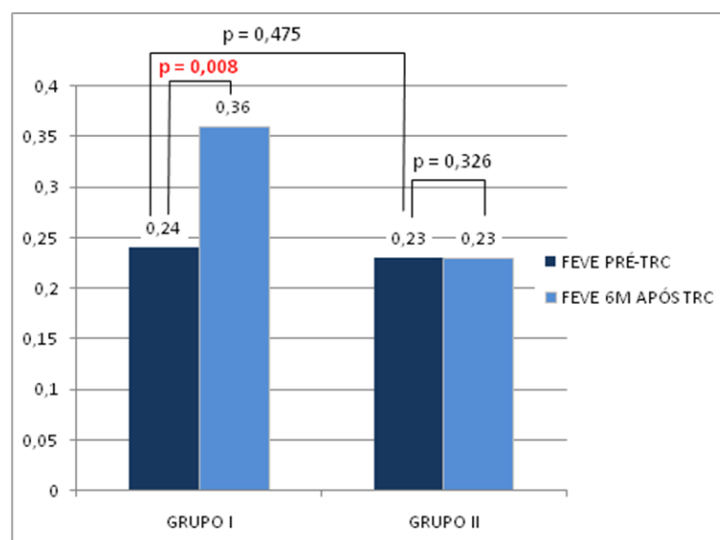


Figura 19 - Demonstração da variação da média da FEVE, avaliada pelo ecocardiograma tridimensional pré-TRC e seis meses após TRC, no GI e GII.

Não houve variação da massa ventricular esquerda avaliada pelo Eco 3D, nos grupos antes e após TRC. Entretanto, o GI apresentou redução não significativa da massa, enquanto no GII, houve aumento não significativo da massa, após seis meses da TRC. O valor médio da massa ventricular esquerda, no GI, foi de 238 ± 38 g para 213 ± 51 g após a TRC, redução média de 25 g (11%), $p = 0,059$; no GII, a massa foi de 260 ± 79 g para 293 ± 123 g, após seis meses da TRC, aumento médio de 33 g (13%), $p = 0,082$.

Houve redução não significativa da média do índice de esfericidade avaliado ao ecocardiograma tridimensional no GI, enquanto que no GII, este índice permaneceu inalterado, seis meses após TRC. No GI, o índice de esfericidade variou de $0,47 + 0,04$ para $0,42 + 0,06$, $p = 0,098$, enquanto que no GII, o índice foi de $0,48 + 0,08$ pré-TRC para $0,48 + 0,09$ após TRC, $p = 0,763$.

4.6.5 Comparação da dissincronia cardíaca avaliada pelo Doppler tecidual (TDI) entre os grupos, antes e após TRC

A avaliação da dissincronia cardíaca pelo Doppler tecidual, no momento basal, demonstrou dissincronia maior no GI (grupo respondedor), na análise de 12 segmentos. Os pacientes do GI apresentaram média do TDI 12S de 138 ± 31 ms pré-TRC, enquanto que os pacientes do GII apresentaram média do TDI 12S de 102 ± 37 ms, $p = 0,026$, (Figura 24). Após seis meses da TRC, a dissincronia cardíaca pelo Doppler tecidual (análise de 12 segmentos) reduziu no GI, $p = 0,020$, mas não no GII, $p = 0,211$ (Figura 20).

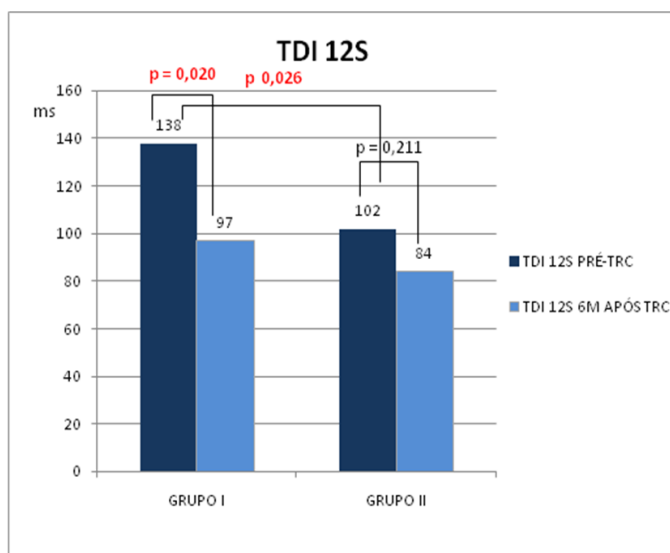


Figura 20 - Demonstração da média dos valores da dissincronia cardíaca (ms) avaliada pela análise de 12 segmentos do Doppler tecidual (TDI 12S). O GI apresentou valores maiores do que o GII no momento basal ($p = 0,026$). Houve redução da dissincronia cardíaca (ms) avaliada pelo TDI 12 S no GI seis meses após a TRC, $p = 0,020$. No GII, não houve diferença antes e após a TRC, $p = 0,211$.

A análise de quatro e seis segmentos da dissincronia cardíaca pelo Doppler tecidual mostrou valores semelhantes entre os grupos, no momento basal. Após seis meses da TRC, não houve redução desse índice na análise de quatro e seis segmentos nos GI e GII.

4.6.6 *Comparação do índice de dissincronia cardíaca (SDI) ao Eco 3D entre os grupos, antes e após TRC*

Houve diferença no índice de dissincronia cardíaca, avaliado ao ecocardiograma tridimensional (SDI), no momento basal entre os dois grupos, $p = 0,005$. Os pacientes do GI apresentaram maior dissincronia cardíaca, no momento basal, e apresentaram redução do SDI após a TRC. Os pacientes do GI apresentaram média do SDI: $13 \pm 3\%$ pré-TRC, e SDI: $8 \pm 5\%$ após TRC, redução média de 5% (38%), $p = 0,014$; no GII, a média do SDI foi de $9 \pm 3\%$ pré-TRC para 11 ± 5 após TRC, aumento médio de 2% (22%), $p = 0,257$ (Figura 21).

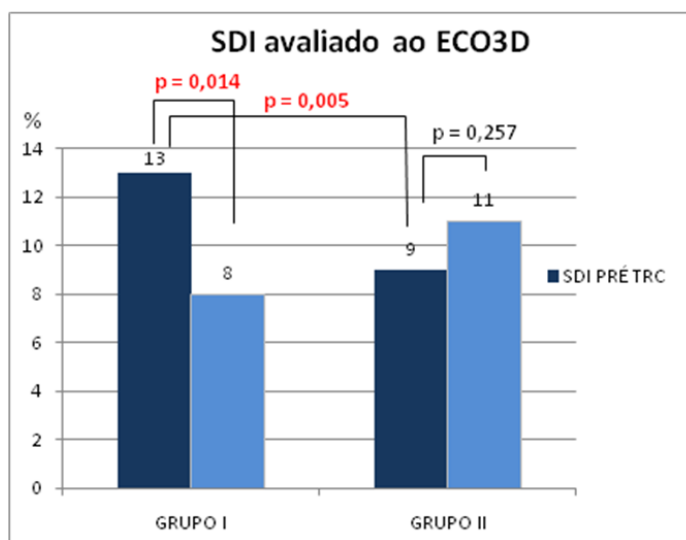


Figura 21 - Demonstração da variação da média do SDI avaliado pelo ecocardiograma tridimensional pré-TRC e seis meses após TRC nos GI e GII.

4.6.7 *Análise da variação intraobservador e interobservador para o cálculo dos volumes diastólico, sistólico e índice de dissincronia (SDI) ao Eco 3D*

Foram avaliados os blocos volumétricos de oito pacientes, incluídos no protocolo, para análise da variação intra e interobservador. Foram avaliadas as seguintes variáveis: volume diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, fração de ejeção ventricular esquerda e índice de dissincronia (SDI), obtidos pela análise tridimensional. Para a análise intraobservador, foram realizadas duas análises do mesmo bloco volumétrico, por um mesmo observador, com intervalo mínimo de um mês entre as leituras.

O coeficiente de correlação de concordância (CCC) da análise do VDVE intraobservador foi de 0,95 (95% Intervalo de confiança: 0,80 a 0,99)

e o do interobservador foi de 0,95 (95% Intervalo de confiança: 0,77 a 0,99).

O CCC da análise do VSVE intraobservador foi de 0,97 (95% Intervalo de confiança: 0,86 a 0,99) e o do interobservador foi de 0,95 (95% Intervalo de confiança: 0,81 a 0,99).

O CCC da análise da FEVE intraobservador foi de 0,97 (95% Intervalo de confiança: 0,86 a 0,99) e o do interobservador foi de 0,92 (95% Intervalo de confiança: 0,71 a 0,98).

O CCC da análise do SDI intraobservador foi de 0,86 (95% Intervalo de confiança: 0,52 a 0,97) e o do interobservador foi de 0,85 (95% Intervalo de confiança: 0,57 a 0,96).

4.7 Fatores preditores de redução dos volumes sistólicos ventriculares esquerdos após a TRC

4.7.1 Dados relacionados à avaliação da dissincronia cardíaca

Antes da TRC, foi realizada análise univariada das seguintes variáveis, para a construção de um modelo de regressão logística para a predição de remodelamento reverso ventricular esquerdo, após a TRC: idade, sexo, DDVE, DSVE, diâmetro do AE, etiologia da miocardiopatia, escore de MLHFQ, CF (NYHA), duração do complexo QRS e intervalo PR ao eletrocardiograma, tratamento medicamentoso, VDVE, VSVE, FEVE, SDI, Massa e Índice de Esfericidade, avaliados pelo Eco 3D, além da análise pelo Doppler tecidual da dissincronia cardíaca (TDI 4S, TDI 6S e TDI 12S).

Entre as variáveis analisadas, os índices de dissincronia avaliados ao Eco 3D (SDI) e pela análise de 12 segmentos do Doppler tecidual (TDI 12S), foram os melhores preditores de resposta à TRC. No GI (grupo respondedor), os pacientes apresentaram maior dissincronia ao Eco 3D e ao TDI 12S em relação ao GII.

Antes da TRC, os pacientes do GI apresentavam valor médio do TDI 12S = 138 ± 31 ms, enquanto que os pacientes do GII apresentavam valor médio de TDI 12S = 102 ± 37 ms ($p = 0,026$). Com relação aos valores de SDI ao Eco 3D, o SDI no GI foi de $13 \pm 3\%$, e de 9 ± 3 no GII ($p = 0,005$).

Após três meses da TRC, o SDI basal de 10% apresentou área sob a curva ROC de 0,71, com sensibilidade de 0,78 e especificidade de 0,60 para a detecção de redução $\geq 15\%$ do volume ventricular sistólico após TRC. Pela análise de regressão logística, o TDI 12S não foi preditor independente de resposta à TRC. Após seis meses da TRC, o SDI basal de 11% apresentou área sob a curva ROC de 0,82, com sensibilidade de 0,89 e especificidade de 0,73 para a detecção de redução $\geq 15\%$ do volume ventricular sistólico após TRC.

A análise pela regressão logística evidenciou a eficácia do SDI como fator independente para a predição de resposta à TRC (redução do volume ventricular sistólico $\geq 15\%$ em relação ao momento basal). O SDI foi mais eficiente para detectar a redução do volume ventricular, entre os momentos basal e seis meses após TRC, com sensibilidade de 0,78 e especificidade de 0,79, acurácia de 0,78, OR = 1,57 (valor preditivo positivo de 0,70 e valor preditivo negativo de 0,85).

4.7.2 *Dados anatômicos e da função cardíaca*

4.7.2.1 *Diâmetro diastólico ventricular esquerdo, volumes ventriculares e fração de ejeção pelo método de Simpson*

Para a detecção de redução $\geq 15\%$ do volume sistólico ventricular esquerdo (VSVE), avaliado pelo método de Simpson após a TRC, foram analisados o diâmetro diastólico ventricular esquerdo (DDVE), volumes ventriculares diastólico (VDVE) e sistólico (VSVE) e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) avaliados pelo método de Simpson.

Após três meses da TRC, o DDVE apresentou desempenho superior na detecção da redução do VSVE. O DDVE de 72 mm, avaliado pelo Eco 2D, no momento basal, apresentou área sob a curva ROC de 0,68, com sensibilidade de 0,80 e especificidade de 0,57. Porém, após seis meses da TRC, a FEVE mostrou-se mais eficiente para a detecção da redução do VSVE. A FEVE de 0,22 avaliada pelo método de Simpson pelo Eco 2D, evidenciou área sob a curva igual a 0,78, com sensibilidade de 0,80 e especificidade 0,61 (Figura 22).

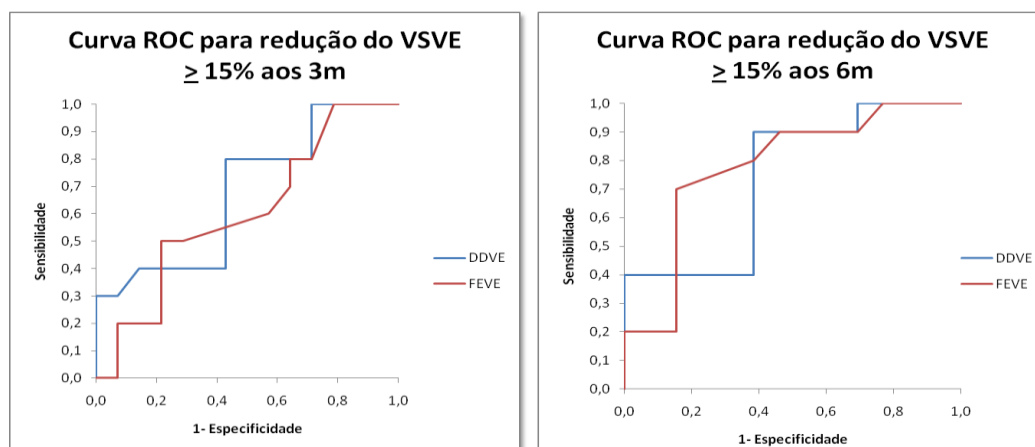


Figura 22: Curvas de características operacionais (ROC) para a predição da redução do volume sistólico ventricular esquerdo, pelo método de Simpson após a TRC. Após três meses da TRC (*à direita*), o DDVE apresentou maior área sobre a curva (0,68), quando comparada à FEVE. Após seis meses da TRC (*à esquerda*), a FEVE apresentou maior área sobre a curva (0,78), quando comparada ao DDVE.

4.7.2.2 Volumes ventriculares esquerdos e Fração de ejeção pelo Eco

3D

Para a detecção de redução $\geq 15\%$ dos volumes ventriculares sistólicos (VSVE), avaliados pelo Eco 3D após a TRC, foram analisados o diâmetro diastólico ventricular esquerdo (DDVE), volumes ventriculares diastólico (VDVE) e sistólico (VSVE), e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), avaliados pelo Eco 3D no momento basal.

A análise da curva ROC revelou a superioridade da FEVE, pelo Eco 3D, na predição da redução ($\geq 15\%$) dos volumes ventriculares, três e seis meses após a TRC.

Após três meses da TRC, a FEVE possui desempenho superior na detecção da redução do VSVE. A FEVE de 0,21 avaliada pelo Eco 3D, no momento basal, apresentou área sob a curva ROC de 0,61, com

sensibilidade de 0,89 e especificidade de 0,54. Após seis meses da TRC, a FEVE de 0,21 avaliada pelo Eco 3D, no momento basal, evidenciou área sob a curva igual a 0,68, com sensibilidade de 0,89 e especificidade 0,57 para a detecção da redução $\geq 15\%$ do VSVE, após a TRC (Figura 23).

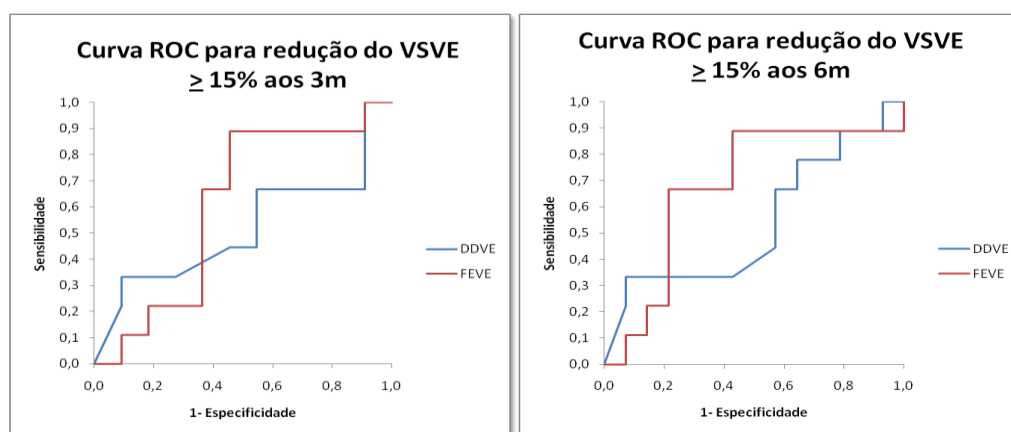


Figura 23: Curvas de características operacionais (ROC) para a predição da redução do volume ventricular sistólico pelo Eco 3D, após a TRC. Após três meses da TRC (*à direita*), a FEVE apresentou maior área sobre a curva (0,61), quando comparada ao DDVE. Após seis meses da TRC (*à esquerda*), a FEVE também apresentou maior área sobre a curva (0,68) quando comparada ao DDVE.

Foi realizada análise pela curva ROC do valor de VDVE e da massa do VE, avaliados ao Eco 3D, capazes de detectar a redução $\geq 15\%$ do VSVE após a TRC. Após três meses da TRC, o VDVE < 335 ml, no momento basal, apresentou maior área sob a curva ROC (0,83), com sensibilidade de 0,89 e especificidade de 0,40. Aos seis meses após a TRC, nenhuma das variáveis apresentou boa acurácia para detectar redução do VSVE, após a TRC (Figura 24).

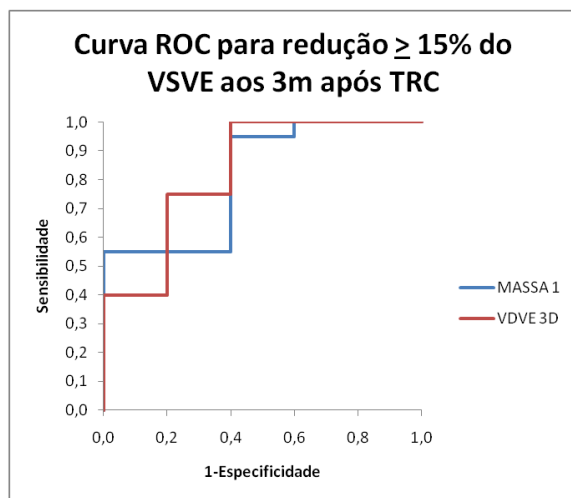


Figura 24 - Curva de características operacionais (ROC) na predição da redução do VSVE pelo eco3D, após a TRC. Após três meses da TRC, o VDVE < 335 ml apresentou maior área sob a curva (0,83), quando comparada à massa do VE.

4.7.3 Equação para predição de remodelamento reverso após a TRC

Após a construção das curvas de características operacionais, foi elaborada uma equação para predição de remodelamento reverso, após a TRC. Foram utilizadas as variáveis que apresentaram melhor associação com a redução do VSVE, após a TRC: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (avaliado ao Eco 2D), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Eco 3D) e índice de dissincronia sistólico do ventrículo esquerdo (SDI ao Eco 3D).

$$\text{Remodelamento reverso} = -0,4\text{DDVE (mm)} + 0,5\text{FEVE(\%)} + 1,1\text{SDI(\%)}$$

Se o resultado for maior do que zero, o paciente apresentará remodelamento reverso, após a TRC. Em caso de resultados menores ou iguais a zero, o paciente não apresentará remodelamento reverso, após a TRC. Essa equação tem maior validade, quando as variáveis encontram-se dentro das seguintes faixas de valores:

	Mínimo	Máximo
DDVE (mm)	63	95
FEVE (%)	13	34
SDI 16 (%)	3	17

Essa equação possui valor preditivo positivo de 0,88 e valor preditivo negativo de 0,94, com acurácia de 0,92. A sensibilidade da equação para detectar o remodelamento reverso, após a TRC, foi calculada em 0,88 e a especificidade em 0,94.

4.8 Fatores preditores de melhora da Classe Funcional (NYHA) após a TRC

Não foi possível realizar a análise dos fatores preditores de melhora da CF, no momento basal, devido ao pequeno número de pacientes que não apresentaram melhora da CF (NYHA), limitando a análise pela curva ROC.

4.9 Avaliação da dissincronia cardíaca após estimulação com atropina

Dezenove pacientes do grupo com dissincronia significativa foram submetidos à estimulação farmacológica com atropina. Após essa estimulação, nove pacientes apresentaram redução do índice de dissincronia cardíaca avaliada pelo SDI, quatro pacientes apresentaram aumento da dissincronia e seis pacientes não apresentaram alteração do SDI. O

pequeno número de pacientes avaliados após a estimulação limitou a análise estatística desses dados.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO:

5.1 Análise dos dados eletrocardiográficos

5.1.1 Intervalo PR

A média do intervalo PR dos pacientes da amostra total do estudo antes da TRC foi de 202 ± 36 ms. O prolongamento do intervalo PR atrasa o início da sístole ventricular em relação ao enchimento atrial, apresentando impacto negativo no desempenho ventricular devido à pré-carga subótima, o que tem particular importância em pacientes com insuficiência cardíaca avançada^{79,80}.

No momento basal, as médias dos intervalos PR foram de 200 ± 19 ms no GI, e de 215 ± 49 ms no GII ($p = 0,305$). Após seis meses da TRC, houve diminuição do intervalo PR nos grupos, em relação ao momento basal (GI, $p < 0,001$; GII, $P = 0,004$), devido à programação individualizada do intervalo AV em cada paciente. A importância da otimização do intervalo AV, após a TRC, tem sido demonstrada em vários estudos⁷⁹⁻⁸¹. Os pacientes da amostra total apresentavam prolongamento do intervalo PR, no momento basal, denotando presença de dissincronia atrioventricular. Após a TRC, a redução significativa do intervalo PR, em ambos os grupos após TRC, demonstra a eficácia da sincronização atrioventricular nos pacientes deste estudo. Antes da TRC, os maiores valores do intervalo PR no GII, podem sugerir a presença de doença mais avançada neste grupo, o que pode ter

contribuído para a não redução dos volumes ventriculares nesses pacientes.

5.1.2 *Duração do complexo QRS*

A grande maioria dos pacientes deste estudo apresentava morfologia de bloqueio de ramo esquerdo antes da TRC. A presença do BRE resulta em um padrão anormal lentificado da ativação elétrica cardíaca⁸³⁻⁸⁵. Porém, estudos recentes têm demonstrado que o BRE engloba um espectro complexo e heterogêneo de alterações elétricas, e há evidência crescente de que o desarranjo das fibras miocárdicas possa ser responsável em parte por essa heterogeneidade⁸⁶⁻⁸⁸.

De fato, a morfologia do QRS não se correlaciona com padrões específicos de ativação, enquanto que esta correlação é observada com a duração aumentada do complexo QRS. Quase todos os pacientes, com duração do complexo QRS > 150 ms, apresentam ativação transeptal prolongada e localização anterior da linha de bloqueio. Por outro lado, pacientes com BRE e duração do QRS < 150 ms evidenciam tempo de ativação transeptal mais curto e localização lateral da linha de bloqueio, sugerindo menor grau de dissincronia inter e intraventricular.

Entretanto, essas observações indicam a presença de pelo menos duas e, provavelmente, múltiplas e independentes frentes de ativação resultando em diferentes capacidades condutoras elétricas do epicárdio e endocárdio, em pacientes com BRE. Assim, diferentes padrões podem ocorrer de acordo com os graus variáveis de lesão e desarranjo do

miocárdio, resultando em diferentes velocidades nas diferentes camadas e regiões cardíacas.

Neste estudo, no momento basal, a média da duração do QRS foi de 163 ± 16 ms, demonstrando a presença de dissincronia intraventricular esquerda significativa. Apenas após seis meses da TRC, houve redução da duração do QRS em relação ao momento basal ($p = 0,003$). Não foi observada diferença entre a duração do QRS nos GI e GII ($p = 0,763$), no momento basal. Porém, aos seis meses após TRC, houve redução do QRS, em relação ao momento basal, apenas nos pacientes do GI.

Em estudo recente de Castellant e cols⁸⁹, foi observada associação entre a “super resposta” após TRC e BRE, sugerindo a possibilidade do BRE como fator causal da miocardiopatia dilatada, conforme descrito em estudos anteriores^{90,91}. É provável que o BRE identifique pacientes com dissincronia intraventricular, porém, as diferentes formas de ativação elétrica associadas ao BRE, talvez exijam programação individualizada para cada paciente. A duração do QRS também fornece dados importantes para a seleção de pacientes para a TRC, porém a redução de sua duração parece ser apenas marcador e não preditor de resposta à TRC⁹².

Esses achados sugerem a necessidade de diferentes formas de estimulação e aplicação da TRC em pacientes com BRE, com o objetivo de individualizar a terapêutica e oferecer benefício máximo aos pacientes com a TRC.

5.2 Análise dos dados Clínicos

Neste estudo, houve melhora da CF (NYHA) e da qualidade de vida avaliada pelo escore de Minnesota (MLHFQ), aos três meses após a TRC, a qual se manteve aos seis meses após TRC na amostra total do estudo. Não foi observada diferença na CF (NYHA) e avaliação de qualidade de vida pelo MLHFQ, entre os grupos GI e GII no momento basal do estudo. Seis meses após a TRC, ambos os grupos apresentaram melhora da CF (NYHA) e da qualidade de vida pelo MLHFQ.

A maioria dos estudos clínicos realizados até o momento utilizou desfechos primários que refletem a capacidade funcional, como o teste de caminhada de seis minutos, a CF (NYHA) e a qualidade de vida avaliada pelo MLHFQ^{27,28,93-95}. Esses estudos têm sido concordantes na demonstração da melhora clínica dos parâmetros funcionais e evidenciam taxas ao redor de 70% de sucesso, após a TRC, com a utilização de desfechos primários funcionais. Porém, com a utilização de parâmetros morfológicos e anatômicos, como a redução dos volumes ventriculares esquerdo, e melhora da fração de ejeção, os pacientes não respondedores podem chegar a até 50%^{32,41,93,101}. Estudos recentes a respeito dos efeitos benéficos da TRC, em desfechos clínicos como hospitalizações, mortalidade por todas as causas, morbidade cardíaca, entre outros, também têm sido realizados^{22,24}.

A população deste estudo apresentou resposta clínica semelhante à descrita na literatura. Porém, a melhora na CF (NYHA) e da qualidade de

vida pelo MLHFQ nem sempre é acompanhada de remodelamento reverso, dada a menor taxa de pacientes respondedores, quando são levados em consideração marcadores mais objetivos, como redução dos volumes ventriculares esquerdos e melhora da fração de ejeção.

Em 2005, Yu e cols⁹⁸ avaliaram o valor preditivo nos desfechos clínicos, em longo prazo, da redução do VSVE, após a TRC, em relação ao momento basal, em três e seis meses após a TRC. Neste estudo, a redução de 10% do VSVE foi o único fator preditor significativo de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular, e significou remodelamento reverso, clinicamente significativo, sendo um preditor forte de menor mortalidade e hospitalizações por IC em longo prazo. Neste estudo, a melhora clínica não foi capaz de fornecer informações a respeito da evolução em médio e longo prazo.

Dessa forma, apesar de desejada, a melhora clínica deve, preferencialmente, associar-se ao remodelamento ventricular reverso para ser traduzida em melhora da morbidade e mortalidade cardiovascular. Por outro lado, a avaliação dos sintomas e, principalmente, da duração dos sintomas, antes da TRC, parece correlacionar-se com a resposta à TRC. Em estudo de António e cols⁹⁹, para avaliação de fatores preditores de “super resposta”, após a TRC, foi evidenciada maior taxa de “super respondedores” entre os pacientes com menor tempo de duração dos sintomas.

5.3 Análise dos dados ecocardiográficos

5.3.1. *Critérios ecocardiográficos morfológicos*

Em pacientes com IC avançada, a dilatação ventricular esquerda importante é considerada fator independente de pior prognóstico⁹⁴. Pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e dilatação ventricular importante apresentam diminuição da reserva de fluxo coronário, detectada em estudos de perfusão miocárdica, com técnicas de medicina nuclear, e pela ecocardiografia sob estresse farmacológico com dipiridamol⁹⁵⁻⁹⁷. Esses achados estão associados ao maior estresse sistólico, na parede ventricular esquerda e a áreas de consumo anormal de oxigênio sugerindo a presença de isquemia e, também, pior prognóstico nestes pacientes.

Portanto, pacientes com IC grave e dilatação ventricular importante, evidenciada pelo aumento do DDVE e dos volumes ventriculares, podem apresentar pior resposta à TRC, devido à menor reserva de fluxo coronário e à presença de áreas com padrão anormal do consumo de oxigênio. A avaliação do grau de dilatação ventricular, analisada pela ecocardiografia 2D e 3D, no momento basal, fornece informações importantes a respeito da evolução dos pacientes, após a TRC.

5.3.1.1 *Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) avaliado ao ecocardiograma bidimensional*

Neste estudo, não houve variação do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no momento basal, aos três e seis meses após a TRC, na amostra total do estudo. Também não foi observada diferença do DDVE no momento basal, entre os GI e GII. Os pacientes do GI apresentaram DDVE menor, porém sem significância estatística.

Por outro lado, as análises das curvas ROC, comparando o DDVE e a FEVE pelo método de Simpson, na predição de resposta à TRC, demonstraram a utilidade da avaliação do DDVE no momento basal, para este objetivo. O DDVE < 72 mm, no momento basal, apresentou sensibilidade de 0,86 e especificidade 0,81, com área sob a curva ROC de 0,90, para detecção da redução $\geq 15\%$ do VDVE, após seis meses da TRC. Para a redução $\geq 15\%$ do VSVE, após três meses da TRC, o DDVE < 72 mm, no momento basal, apresentou sensibilidade de 0,80 e especificidade de 0,57, com área sob a curva ROC de 0,68. Assim, no presente estudo, pacientes com DDVE ≥ 72 mm apresentaram menor taxa de resposta à TRC, reforçando as evidências da literatura a respeito da menor reserva funcional e maior gravidade neste grupo de pacientes e, portanto, menor taxa de sucesso com a TRC.

Em estudo de António e cols⁹⁹ para a identificação de fatores preditores de “super resposta” à TRC, foram encontrados menores DDVE no grupo de pacientes “super respondedores”, porém, o DDVE não foi fator

independente de resposta. Ainda neste estudo, o DDVE apresentou correlação inversa com a FEVE, auxiliando na identificação de pacientes com doença mais grave e, assim, menores taxas de resposta à TRC.

O DDVE parece ter importância na identificação de pacientes com maior probabilidade de resposta à TRC, porém, isoladamente, não apresenta fator preditivo para a identificação da resposta.

5.3.1.2 Volumes ventriculares diastólico e sistólico avaliados pelos métodos de Simpson e Eco 3D.

Na amostra total do estudo, não houve redução significativa dos volumes ventriculares avaliados pelo método de Simpson ou pelo Eco 3D, após a TRC. No momento basal, os pacientes do GI apresentavam menores volumes ventriculares diastólico e sistólico, avaliados tanto pelo método de Simpson como ao Eco 3D, quando comparados ao GII, porém houve significância estatística apenas nos volumes avaliados pelo método de Simpson. Os pacientes incluídos neste estudo apresentavam valores muito altos de DDVE e dilatação importante dos volumes ventriculares, o que dificultou a inclusão de todo o ventrículo esquerdo na aquisição do bloco tridimensional. Apesar de terem sido excluídos os blocos com impossibilidade de avaliação de dois ou mais segmentos miocárdicos, a dificuldade na avaliação da parede lateral ao plano coronal e das paredes inferior e anterior, no plano sagital, podem ter limitado o cálculo dos volumes ventriculares esquerdos ao Eco 3D. Além disso, limitações no grau de

abertura do feixe ultrassônico e o baixo *frame rate* (20 a 30 volumes/segundo) do Eco 3D, também, podem ter resultado na diferença não significativa entre os volumes ventriculares esquerdos dos GI e GII, antes da TRC. Essas limitações provavelmente serão contornadas com o desenvolvimento de novas tecnologias dos programas de Eco 3D.

Apesar das limitações descritas, após a TRC, os pacientes do GI apresentaram redução significativa do VDVE e VSVE, avaliados por ambos os métodos ecocardiográficos (método de Simpson e Eco 3D). Houve excelente correlação entre os métodos para a aferição volumétrica ventricular esquerda, durante todas as fases do estudo.

Sabe-se da importância da avaliação dos VSVE e VDVE antes da TRC. Em estudo de António e cols, pacientes em fases mais precoces de miocardiopatia e menores alterações na geometria ventricular apresentaram maior probabilidade de resposta com a TRC⁹⁹. Adicionalmente, a avaliação das alterações volumétricas, após a TRC, fornece informações preditivas importantes a respeito dos desfechos clínicos na evolução natural da doença, conforme demonstrado inicialmente por Yu⁹⁸, e confirmado em estudo recente de Ypenburg e cols¹⁰⁴. Dados sobre a utilização de terapias farmacológicas enfatizam a importância do remodelamento reverso ventricular esquerdo, no prognóstico em longo prazo, demonstrando, dessa forma, que esta variável parece ser muito útil como marcador de melhora clínica. No estudo de Ypenburg, a extensão do remodelamento reverso apresentou ainda correlação com o prognóstico em longo prazo: quanto

maior a taxa de remodelamento reverso, melhor a evolução clínica e vice-versa.

Desta forma, concordante às evidências encontradas para o DDVE neste estudo, pacientes com menores volumes ventriculares parecem apresentar melhor resposta à TRC. Associados ao DDVE, os VDVE e VSVE, avaliados tanto pelo método de Simpson como também ao Eco 3D, fornecem informações adicionais à seleção dos pacientes e à taxa de resposta à TRC.

5.3.2 Análise ecocardiográfica da função ventricular esquerda pelos métodos de Simpson e Eco 3D

Neste estudo, houve melhora significativa da FEVE avaliada por ambos os métodos (Simpson e Eco 3D), três meses após a TRC, e que se manteve aos seis meses da TRC, na amostra total do estudo. No momento basal, não houve diferença da FEVE entre os GI e GII ($p= 0,475$). Apenas os pacientes do GI apresentaram melhora da FEVE, três meses após a TRC, a qual se manteve aos seis meses após a TRC ($p= 0,008$).

A FEVE, avaliada pelos métodos de Simpson e ao Eco 3D, apresentou boa sensibilidade para detectar a redução dos volumes ventriculares, após a TRC. A FEVE $< 0,22$, avaliada pelo Eco 3D, evidenciou menor chance de resposta à TRC (área sob a curva ROC = 0,68, sensibilidade de 0,86 e especificidade de 0,54, após três meses da TRC; área sob a curva ROC = 0,75, sensibilidade de 0,86 e especificidade de

0,75, após seis meses da TRC). Em conformidade e, adicionalmente aos dados fornecidos pelo Eco 2D (DDVE, VDVE, e VSVE), pacientes com menor fração de ejeção e, assim com doença mais grave, parecem apresentar menor taxa de resposta à TRC. Esses pacientes com maiores DDVE, VDVE, VSVE e menor FEVE apresentam menor reserva de fluxo miocárdico e doença mais avançada e assim, talvez devessem ser considerados para outras terapias além da TRC.

O Eco 3D, neste estudo, foi eficaz na detecção de melhora da FEVE e remodelamento reverso no GI, além de apresentar excelente correlação com o Eco 2D, na avaliação dos VDVE, VSVE e FEVE. A melhora e o grau de melhora da FEVE, avaliada após a TRC, apresentam boa correlação com a melhora na evolução clínica dos pacientes submetidos à TRC. Segundo di Biase e cols¹⁰², o aumento de seis pontos ou mais na FEVE, aos três meses após a TRC, apresenta taxa em torno de 66% livre de eventos, em cinco anos de seguimento.

Neste estudo, o Eco 3D possibilitou de forma eficaz a avaliação da gravidade da miocardiopatia, por meio da avaliação dos VDVE, VSVE e FEVE antes da TRC, além de detectar o remodelamento reverso, fornecendo dados importantes a respeito da evolução clínica dos pacientes avaliados.

5.3.3 *Análise da dissincronia cardíaca*

5.3.3.1 *Análise da dissincronia cardíaca pelo Doppler tecidual (TDI) de quatro (TDI 4S), seis (TDI 6S) e doze (TDI 12S) segmentos*

Até o momento, o Doppler tecidual tem sido o método ecocardiográfico mais utilizado na prática clínica, para a avaliação de dissincronia cardíaca em pacientes candidatos à TRC^{39,40,48,49}. Vários métodos ecocardiográficos têm sido utilizados nessa avaliação e, recentemente 12 diferentes parâmetros ecocardiográficos para essa finalidade, foram analisados em 426 pacientes, em estudo prospectivo multicêntrico (PROSPECT)⁵³. Nesse estudo, foi encontrada grande variabilidade na análise dos diferentes parâmetros ecocardiográficos e, dada a modesta sensibilidade e especificidade das medidas ecocardiográficas avaliadas, nenhum parâmetro, isoladamente, foi recomendado para melhorar a seleção dos pacientes para a TRC.

Porém, no estudo PROSPECT, foram incluídos cerca de 20% de pacientes com disfunção ventricular moderada (FEVE > 35% pelo método de Simpson), detectada em segunda análise, em centros de leitura em Atlanta, EUA, e em Pisa, Itália, e 37,8% de pacientes com DDVE < 65 mm. Além disso, os pacientes apresentavam maior distância percorrida em teste de 6 minutos, em comparação ao estudo MIRACLE ICD, demonstrando uma população diferente de alguns estudos de TRC, realizados até então^{24,26,27}.

Assim, apesar dos resultados desapontadores, a respeito da utilidade

dos parâmetros ecocardiográficos, na avaliação da dissincronia cardíaca, o estudo PROSPECT apresentou limitações metodológicas, como o tempo de treinamento diferente entre os médicos que adquiriram as informações a respeito da dissincronia cardíaca, e a aquisição em equipamentos de diferentes gerações de tecnologias, o que pode ter influenciado os resultados. Por outro lado, o estudo enfatizou o impacto que fatores técnicos podem ter, diretamente, no valor preditivo das análises, pelo TDI, e também que a utilização eficaz do TDI, para avaliação da dissincronia cardíaca, exige treinamento e experiência adequados do ecocardiografista.

Outra limitação associada à utilização do TDI está na dependência das análises do ângulo de incidência do feixe ultrassônico. Além disso, a informação dos diferentes segmentos miocárdicos não é adquirida de forma simultânea, a dissincronia apical não é disponibilizada e as velocidades não podem ser diferenciadas do movimento passivo cardíaco. Adicionalmente, o TDI avalia apenas a contração miocárdica longitudinal, o que representa 15 a 20% das fibras miocárdicas. Porém, apesar das limitações, o TDI permite a avaliação de até 12 segmentos miocárdicos, possibilitando a identificação da presença e a quantificação da dissincronia cardíaca. Outras vantagens da análise pelo TDI incluem a possibilidade de localização do segmento de maior dissincronia, além de sua exequibilidade na grande maioria dos pacientes em ritmo cardíaco regular.

No presente estudo, não houve variação na análise da dissincronia cardíaca pelo TDI 4S, TDI 6S e TDI 12S na amostra total do estudo, nos momentos antes da TRC, três meses e seis meses após. A análise da

dissincronia pelo TDI 12S, no momento basal evidenciou maior dissincronia nos pacientes do GI ($p = 0,026$), sugerindo que pacientes com maior dissincronia, antes da TRC, apresentam maior probabilidade de resposta à TRC. Porém, não houve diferença na avaliação da dissincronia cardíaca pelo TDI 4S e TDI 6S entre os GI e GII. Dessa forma, o TDI 12S parece oferecer mais informações a respeito da dissincronia cardíaca no momento antes da TRC, quando comparado a análise pelo TDI 4S e 6S.

Neste estudo, os pacientes do GI apresentaram redução dos índices de dissincronia cardíaca, seis meses após a TRC, apenas pelos parâmetros do TDI 12S ($p = 0,020$). No GII, não houve variação significativa, antes e após a TRC, em nenhum parâmetro do TDI de avaliação da dissincronia cardíaca.

Assim sendo, o TDI 12S identificou pacientes com maior grau de dissincronia cardíaca, antes da TRC e, após a TRC, sua redução esteve associada à redução dos volumes do ventrículo esquerdo e melhora da FEVE encontrados no GI.

5.3.3.2 *Análise da dissincronia cardíaca pelo Eco 3D (SDI)*

A dissincronia ventricular esquerda é um fenômeno tridimensional e a maioria dos parâmetros ecocardiográficos, utilizados para sua avaliação, apresenta limitações no sentido de que são capazes de avaliar apenas de forma uni ou bidimensional a contração cardíaca^{49,50}. Além disso, os métodos ecocardiográficos mais utilizados, como o Doppler tecidual pulsátil

e Doppler tecidual colorido, entre outros, analisam apenas alguns segmentos miocárdicos e ainda assim, em diferentes ciclos cardíacos^{52,53}.

Dessa forma, a ecocardiografia tridimensional oferece a possibilidade única de analisar a dissincronia de 16 segmentos miocárdicos em um mesmo ciclo cardíaco. O Eco 3D possibilita ainda a análise integrada da contração miocárdica nas esferas radial, longitudinal e circunferencial^{54-58,106-108}. Em 2005, Kapetanakis e cols descreveram o cálculo do índice de dissincronia sistólico (SDI), por meio do tempo de dispersão até o volume mínimo regional, dos 16 segmentos miocárdicos, e concluíram que este índice foi preditor de remodelamento reverso e resposta à TRC. Outros estudos recentes confirmaram a utilidade da avaliação do SDI ao Eco 3D, em pacientes submetidos à TRC^{67-69,108}. Van Dijk e cols, em 2007, demonstraram boa correlação entre a resposta hemodinâmica aguda à TRC, avaliada invasivamente e ao Eco 3D¹⁰⁹. Em 2008, Marsan e cols demonstraram o alto valor preditivo do Eco 3D para a resposta aguda à TRC, e os pacientes respondedores apresentaram valores mais altos de SDI antes da TRC, quando comparados aos valores de SDI dos pacientes não respondedores⁶⁹.

Os pacientes da amostra total deste estudo não apresentaram variação do SDI antes, e três ou seis meses após a TRC ($p = 0,46$). Porém, no momento basal, os pacientes do GI apresentaram valores de SDI mais elevados do que os do GII ($p = 0,005$) e apenas os pacientes do GI apresentaram redução do SDI, seis meses após a TRC ($p = 0,014$). Os pacientes do GII apresentaram aumento do SDI após a TRC. Esses achados

sugerem que a maior dissincronia cardíaca, avaliada ao Eco 3D (SDI) no momento basal, está associada à maior taxa de resposta à TRC, e sua redução, após a TRC, pode ser um marcador de resposta após a TRC.

Pela análise de regressão logística, o SDI foi o único fator preditor independente na identificação da redução $\geq 15\%$ do VSVE, seis meses após a TRC. O SDI de 11% no momento basal apresentou sensibilidade de 0,78 e especificidade de 0,79, área sob a curva ROC de 0,82, com acurácia de 0,78 para a detecção dessa redução. Portanto, de acordo com dados recentes de literatura⁶⁸⁻⁷⁰, o SDI avaliado ao Eco 3D consiste em um parâmetro muito útil, eficaz e acurado na seleção de pacientes candidatos à TRC.

5.3.3.3 Comparação da análise da dissincronia cardíaca pelo Doppler tecidual (TDI) e Eco 3D (SDI)

A concordância entre o TDI e SDI tem sido alvo de vários estudos com resultados controversos¹¹⁰⁻¹¹². Neste estudo, houve moderada correlação entre o SDI e o TDI 4S ($r = 0,61$) e TDI 6S ($r = 0,52$) aos três meses após TRC. Nos demais períodos de avaliação, foi observada correlação fraca entre os métodos para a análise entre SDI e TDI 4S, 6S ou 12S.

Esses achados são compatíveis com estudo recente realizado por Kleijn e cols, que comparou a avaliação da dissincronia cardíaca pelo TDI e SDI, em pacientes com diferentes funções ventriculares e diferentes causas de miocardiopatia¹¹³. Os autores concluíram que, na dependência do grau

de disfunção ventricular esquerda, podem ocorrer diferenças significativas entre as duas técnicas na presença de dissincronia mecânica, tornando incerto a intercâmbio entre elas.

Esses resultados podem ocorrer, pois o TDI e o Eco 3D fornecem medidas distintas da movimentação ventricular. Ambas as técnicas possuem suas vantagens e limitações. O TDI oferece excelente resolução temporal, porém avalia apenas a contração longitudinal, apresenta dependência do ângulo do feixe de ultrassom, além de não avaliar a dissincronia dos segmentos apicais. Por outro lado, o Eco 3D avalia o espessamento radial e longitudinal, além do encurtamento circunferencial, simultaneamente, o que pode resultar em maior concordância com os padrões anatômicos das fibras miocárdicas e, portanto, fornecer uma avaliação mais completa e acurada da dissincronia mecânica intraventricular.

Atualmente, o Eco 3D apresenta baixa resolução temporal (15 a 35 volumes/segundo) e alta dependência da qualidade de imagem. Com a perspectiva do desenvolvimento tecnológico e dos avanços das aplicações das tecnologias computacionais, possibilitando maior taxa de repetição de quadros, espera-se que ocorra melhora da resolução temporal do Eco 3D, em futuro próximo.

Dessa forma, a despeito da falta de um padrão ouro na avaliação da dissincronia cardíaca, o ecocardiograma permanece como método promissor e útil na seleção de pacientes candidatos à TRC. Apesar de os métodos atualmente disponíveis necessitarem de aperfeiçoamento para melhorar sua acurácia na avaliação da dissincronia cardíaca, em pacientes candidatos à

TRC, novas metodologias como o Eco 3D surgem como opção eficaz para essa finalidade.

Assim, o ecocardiograma permanece como método fundamental de apoio à decisão terapêutica, em pacientes candidatos à TRC, para avaliação dos volumes ventriculares, da função biventricular, seja pelo Eco 2D ou 3D, avaliação hemodinâmica pré-TRC, além de sua aplicação para avaliação do remodelamento reverso, após a TRC. Os resultados deste estudo, em concordância com estudos recentes⁶⁷⁻⁶⁹, mostram a boa acurácia do SDI para predição de remodelamento reverso, em pacientes submetidos à TRC. Porém, estudos com número maior de pacientes são ainda necessários para que seja confirmado e estabelecido o valor do Eco 3D, na avaliação da dissincronia cardíaca.

Até que seja estabelecido um padrão ouro para a avaliação da dissincronia cardíaca, os parâmetros ecocardiográficos atualmente disponíveis devem ser utilizados de forma integrada e complementar e associados aos dados clínicos e eletrocardiográficos para a decisão clínica¹¹⁴.

Este estudo foi o primeiro a estabelecer uma equação com dados integrados a respeito da geometria ventricular (diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo), função ventricular (FEVE) e dissincronia cardíaca (SDI). Esses dados podem ser obtidos de maneira rápida em um exame ecocardiográfico bidimensional, associado a análise tridimensional, fornecendo informações importantes para a decisão a respeito da indicação da TRC.

5.4 Limitações do estudo

Consideramos que a principal limitação do estudo relaciona-se ao número de pacientes avaliados. A população de pacientes avaliada apresentou alta mortalidade, sendo que 8/35 pacientes (23%) evoluíram a óbito, antes da primeira reavaliação, aos três meses após a TRC, o que demonstra a gravidade dos pacientes incluídos neste estudo. Além disso, os critérios de inclusão e exclusão foram rigorosos, limitando a casuística deste estudo.

Outra limitação relaciona-se com a exclusão de pacientes com miocardiopatia de etiologia isquêmica. Em decorrência da presença de áreas de necrose, e dessa forma, heterogeneidade do miocárdio, e possibilidade da ausência de viabilidade, levando à menor taxa de resposta apresentada após a TRC, nesses pacientes, optou-se pela avaliação de pacientes com miocardiopatia de etiologia não isquêmica.

Não foi realizada avaliação de viabilidade miocárdica, antes do implante de marca-passo, e não foi realizado o posicionamento do eletrodo ventricular guiado pelo ecocardiograma no segmento com maior atraso eletromecânico. Essas considerações técnicas também podem influenciar a resposta dos volumes ventriculares após TRC.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

- Neste estudo, o ecocardiograma tridimensional foi eficaz na detecção do remodelamento ventricular esquerdo reverso, após a terapia de ressincronização cardíaca, pela detecção da redução dos volumes ventriculares esquerdos (VDVE e VSVE).
- Os pacientes deste estudo apresentaram melhora clínica significativa dos sintomas avaliados pela CF (NYHA) e pelo escore de Minnesota após a TRC. O ecocardiograma tridimensional também foi eficaz na detecção da melhora da fração de ejeção ventricular esquerda após a TRC.
- O índice de dissincronia sistólico do ventrículo esquerdo (SDI), avaliado ao ecocardiograma tridimensional, foi o único fator preditor independente de resposta à TRC.
- Neste estudo, foi possível a elaboração de uma equação para a predição de remodelamento reverso após a TRC, a partir de dados integrados a respeito da anatomia, função e dissincronia cardíaca ventricular esquerda.

ANEXOS

Anexo A

MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE® QUESTIONNAIRE

As perguntas seguintes são para avaliar como seu problema cardíaco (insuficiência cardíaca) afetou sua vida diária durante o último mês. Após cada questão, circule 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 para mostrar o quanto sua vida foi afetada. Se a pergunta não se aplicar a você, circule 0.

Seu problema cardíaco impediu você de viver como gostaria no último mês pois

	Não (1)	Muito pouco (2)	(3)	(4)	Demai s (5)
1. Causou inchaço em seus tornozelos e pernas					
2. Obrigando você a sentar ou deitar para descansar durante o dia					
3. Tornando sua caminhada e subida de escadas difícil					
4. Tornando seu trabalho doméstico difícil					
5. Tornando suas saídas de casa difícil					
6. Tornando difícil dormir bem a noite					
7. Tornando seus relacionamentos ou atividades com familiares e amigos difícil					
8. Tornando seu trabalho para ganhar a vida difícil					
9. Tornando seus passatempos, esportes e diversão difícil					
10. Tornando sua atividade sexual difícil					
11. Fazendo você comer menos as comidas que você gosta					
12. Causando falta de ar					
13. Deixando você cansado, fatigado ou com pouca energia					
14. Obrigando você a ficar hospitalizado					
15. Fazendo você gastar dinheiro com cuidados médicos					
16. Causando a você efeitos colaterais das medicações					
17. Fazendo você sentir-se um peso para familiares e amigos					
18. Fazendo você sentir uma falta de auto controle na sua vida					
19. Fazendo você se preocupar					
20. Tornando difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas					
21. Fazendo você sentir-se deprimido					

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO Statistical Information System - WHOSIS), 2006. <http://apps.who.int/whosis/data/>
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update, American Heart Association. <http://www.americanheart.org/>
3. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Koelling TM, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(6):428-34.
4. Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. The burden of chronic congestive heart failure in older persons: magnitude and implications for policy and research. *Heart Fail Rev.* 2002;7:9 –16.
5. DATASUS. Morbidade hospitalar do SUS. Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH / SUS). <http://www.datasus.gov.br>.
6. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society

- for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.
7. Eriksson P, Hansson P, Eriksson H, Dellborg M. Bundle branch block in a general male population: The study of men born 1913. *Circulation* 1998; 98:2494-500.
 8. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1995;75:460–64.
 9. Wilensky RL, Yudelman P, Cohen AI, Fletcher RD, Atkinson J, Virmani R, Roberts WC. Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. *Am J Cardiol*. 1988;62:276–83.
 10. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1991;66:443–7.
 11. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1996;53:163–70.
 12. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, Coats AJ. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1999;70:171-78.

13. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1984;54:147–52.
14. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN; Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143(6):1085-91.
15. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP; Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143(3):398-405.
16. Xiao HB, Brecker SJD, Gibson DG. Effect of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1992;68:403-7.
17. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, Merrick SH, DeMarco T, Chatterjee K, Scheibly K, Saxon LA. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35 (5):1221-7.
18. Baller D, Wolpers HG, Zipfel J, Hoeft A, Hellige G. Unfavorable

- effects of ventricular pacing on myocardial energetics. *Basic Res Cardiol.* 1981;76:115-23.
19. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J; Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation.* 2001;104(25):3026-9.
20. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845–53.
21. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:111– 8.
22. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. For the Cardiac Resynchronization — Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. *N Engl J Med.* 2005; 352:1539-49.

23. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2003;289:730 – 40.
24. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140 – 50.
25. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(8):1454 –9.
26. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289(20): 2685–94.
27. Pires LA, Abraham WT, Young JB, Johnson KM; MIRACLE and MIRACLE-ICD Investigators. Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac

- resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Am Heart J*. 2006;151(4):837-43.
28. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44: 810–9.
29. Diretrizes III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(1 supl.1): 1-71.
30. Yu CM, Wing-Hong Fung J, Zhang Q, Sanderson JE. Understanding nonresponders of cardiac resynchronization therapy-current and future perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(10):1117-24.
31. Miske G, Acevedo C, Goodlive TW, Brown CM, Levine TB. Cardiac resynchronization therapy and tools to identify responders. *Congest Heart Fail*. 2005;11(4):199-206.
32. Cattadori G, Giraldi F, Berti M, Carbuicchio C, Pepi M, Della Bella P, Contini M, Apostolo A, Berna G, Andreini D, Sciomer S, Agostoni P. Assessment of cardiac resynchronization therapy response. *Int J Cardiol*. 2009;136(2):240-42.

33. Fox DJ, Fitzpatrick AP, Davidson NC. Optimisation of cardiac resynchronisation therapy: addressing the problem of "non-responders". *Heart*. 2005;91(8):1000-2.
34. Agacdiken A, Vural A, Ural D, Sahin T, Kozdag G, Kahraman G, Bildirici U, Ural E, Komsuoglu B. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular diastolic filling pattern in responder and nonresponder patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(7):654-60.
35. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, García-Bolao I, Fernández-Lozano I, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Sitges M, Pavón-Jiménez R, Barba J, Caverro MA, Moya JL, Pérez-Isla L, Brugada J; SCARS Investigators. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2005;95(12):1436-40.
36. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KA, McDicken WN. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994; 7: 441-58.
37. Sanderson JE, Wang M, Yu CM. Tissue Doppler imaging for predicting outcome in patients with cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(5):458-63.
38. Feigenbaum H. Evolution of echocardiography. *Circulation*, 1996;93:1321-27.
39. Yu CM, Gorcsan J 3rd, Bleeker GB, Zhang Q, Schalij MJ, Suffoletto

- MS, Fung JW, Schwartzman D, Chan YS, Tanabe M, Bax JJ. Usefulness of tissue Doppler velocity and strain dyssynchrony for predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2007;100(8):1263-70.
40. Peraldo C, Achilli A, Orazi S, Bianchi S, Sassara M, Laurenzi F, Cesario A, Fratianni G, Lombardo E, Valsecchi S, Denaro A, Puglisi A. Results of the SCART study: selection of candidates for cardiac resynchronisation therapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007;8(11):889-95.
41. Bleeker GB, Yu CM, Nihoyannopoulos P, de Sutter J, Van de Veire N, Holman ER, Schaliij MJ, van der Wall EE, Bax JJ. Optimal use of echocardiography in cardiac resynchronisation therapy. *Heart.* 2007;93(11):1339-50.
42. Zamorano J, Pérez de Isla L, Roque C, Khanhderia B. The role of echocardiography in the assessment of mechanical dyssynchrony and its importance in predicting response to prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(1):91-9.
43. Bank AJ, Kelly AS. Tissue Doppler imaging and left ventricular dyssynchrony in heart failure. *J Card Fail.* 2006;12(2):154-62.
44. Gorcsan J 3rd, Suffoletto MS. The role of tissue Doppler and strain imaging in predicting response to CRT. *Europace.* 2008;Suppl 3:iii80-7.
45. Gorcsan J 3rd. Echocardiographic assessment of ventricular

- dyssynchrony. *Curr Heart Fail Rep.* 2008;5(1):31-7.
46. Sogaard P, Hassager C. Tissue Doppler imaging as a guide to resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19(5):447-51.
47. Lane RE, Chow AW, Chin D, Mayet J. Selection and optimization of biventricular pacing: the role of echocardiography. *Heart*, 2004,90 (Suppl VI):vi 10-vi 16.
48. Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, Martin R, Steinberg JS, Sutton MS, Yu CM. American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting-a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(3):191-213.
49. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, Derumeaux G, Leclercq C, Schalij MJ, Sogaard P, St. John Sutton M, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1-9.
50. Sanderson JE. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy selection: fatally flawed or misjudged? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(21):1960-4.
51. Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT

- (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1933-43.
52. Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1944-59.
53. Yu CM, Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Critical appraisal of methods to assess mechanical dyssynchrony. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(1):18-28.
54. Roelandt, JRT, Yao, J, Karsprzak, JD. Three-dimensional echocardiography. *Curr Opin Cardiol*. 1998; 13:386-98.
55. Hung J, Lang R, Flachskampf F, Sherman SK. 3D Echocardiography: A Review of the Current Status and Future Directions. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:213-33.
56. Kisslo J, Firek B, Takahiro O, Kang DH, Fleishman CE, Stetten G, Li J, Ohazama CJ, Adams D, Landolfo C, Ryan T, von Ramm O. Real-time volumetric echocardiography: the technology and the possibilities. *Echocardiography*. 2000; 17:773-9.
57. Ahmad M. Real-time three-dimensional echocardiography in assessment of heart disease. *Echocardiography*. 2001;18(1): 73-7.
58. De Simone, R, Glombitza, G, Vahl, CF, Meinzer, HP, Hagl, S. Three-dimensional Doppler: techniques and clinical applications. *Eur Heart J*. 1999; 20:619-27.
59. Mannaerts HF, Van Der Heide JA, Kamp O, Papavassiliu T, Marcus

- JT, Beek A, Van Rossum AC, Twisk J, Visser CA. Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction using freehand transthoracic three-dimensional echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(2):101-9.
60. Hotta VT, Cruz CBBV, Rassi DC, Vieira MLC, Mathias Jr W, Avila LFR, Pommerantzeff PMA. Subvalvular Mitral Pseudoaneurysm Evaluated by Three-Dimensional Echo. *Echocardiography.* 2010 (*In press*).
61. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan MJ. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation.* 2005 16;112(7):992-1000.
62. Li F, Chen YG, Yao GH, Li L, Ge ZM, Zhang M, Zhang Y. Usefulness of left ventricular conic index measured by real-time three-dimensional echocardiography to predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1433-7.
63. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Tavazzi L. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Tavazzi L. *Eur Heart J.* 2007. 28(15):1790-2.

64. Mannaerts HF, van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J.* 2004; 25(8):680-7.
65. Liodakis E, Al Sharef O, Dawson D, Nihoyannopoulos P. The use of Real Time Three Dimensional Echocardiography for Assessing Mechanical Synchronicity. *Heart.* 2009; 95(22): 1865-71.
66. Horstman JA, Monaghan MJ, Gill EA. Intraventricular dyssynchrony assessment by real-time three-dimensional echocardiography. *Cardiol Clin.* 2007;25(2):253-60.
67. Soliman OI, Geleijnse ML, Theuns DA, van Dalen BM, Vletter WB, Jordaens LJ, Metawei AK, Al-Amin AM, ten Cate FJ. Usefulness of left ventricular systolic dyssynchrony by real-time three-dimensional echocardiography to predict long-term response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2009; 103(11):1586-91.
68. Soliman OI, van Dalen BM, Nemes A, Zwaan HB, Vletter WB, ten Cate FJ, Theuns DA, Jordaens LJ, Geleijnse ML. Quantification of left ventricular systolic dyssynchrony by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(3):232-9.
69. Marsan NA, Bleeker GB, Ypenburg C, Ghio S, van de Veire NR, Holman ER, van der Wall EE, Tavazzi L, Schalij MJ, Bax JJ. Real-time three-dimensional echocardiography permits quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony and predicts acute response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc*

- Electrophysiol.* 2008;19(4):392-99.
70. Becker M, Hoffmann R, Schmitz F, Hundemer A, Kühl H, Schauerte P, Kelm M, Franke A. Relation of optimal lead positioning as defined by three-dimensional echocardiography to long-term benefit of cardiac resynchronization. *Am J Cardiol.* 2007;100(11):1671-6.
71. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing: comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace.* 1999;1:126-130.
72. Ritter P, Dib JC, Lelievre T. Quick determination of the optimal AV delay at rest in patients paced in DDD mode for complete AV block. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol.* 1994; 4:A163.
73. Waggoner A, Faddis M, Osborn J, Reagan J, Heuerman S, Davila-Roman VG. AV delay programming and cardiac resynchronization therapy: left ventricular diastolic filling indices and relation to stroke volume. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45 (3A):99A.
74. Barold SS, Ilercil A, Herweg B. Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization. *Europace.* 2008;10 Suppl 3:iii88-95.
75. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J.* 1992; 124: 1017-25.
76. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA.

- Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1):39-44.
77. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell J, Rumberger A, Ryan T, Verani MS. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circulation.* 2002;105:539-542.
78. Gimenes VM, Vieira ML, Andrade MM, Pinheiro J Jr, Hotta VT, Mathias W Jr. Standard values for real-time transthoracic three-dimensional echocardiographic dyssynchrony indexes in a normal population. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(11):1229-35.
79. Carleton RA, Passovoy M, Graettinger JS. The importance of the contribution and timing of left atrial systole. *Clin Sci.* 1966;30(1):151-9.
80. Kindermann M, Fröhlig G, Doerr T, Schieffer H. Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance cardiography. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:2453-62.
81. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, Kramer AP, Salo RW, Hoersch W, KenKnight BH, Klein HU. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(7):1163-9.
82. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay

- programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2004;1(5):562-7.
83. Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE, Buxton AE, Waxman HL, Doherty JU, Josephson ME. Endocardial activation of left bundle branch block. *Circulation*. 1984;69(5):914-23.
84. Verbeek XA, Vernoooy K, Peschar M, Van Der Nagel T, Van Hunnik A, Prinzen FW. Quantification of interventricular asynchrony during LBBB and ventricular pacing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(4):H1370-8.
85. Verbeek XA, Vernoooy K, Peschar M, Cornelussen RN, Prinzen FW. Intra-ventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):558-67.
86. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, Kloss M, Klein H. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*. 2004;109(9):1133-9.
87. Rodriguez LM, Timmermans C, Nabar A, Beatty G, Wellens HJ. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(2):135-41.
88. Fung JW, Yu CM, Yip G, Zhang Y, Chan H, Kum CC, Sanderson JE. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart*. 2004;90(1):17-9.

89. Castellant P, Fatemi M, Orhan E, Etienne Y, Blanc JJ. Patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and hyper-responders to cardiac resynchronization therapy: characteristics and long-term evolution. *Europace*. 2009;11(3):350-5.
90. Quintana M, Saha S, Govind S, Brodin LA, del Furia F, Bertomeu V. Cardiac incoordination induced by left bundle branch block: its relation with left ventricular systolic function in patients with and without cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:39.
91. Blanc JJ, Fatemi M, Bertault V, Baraket F, Etienne Y. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure: A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *Europace*. 2005; 7: 604-10.
92. Molhoek SG, VAN Erven L, Bootsma M, Steendijk P, Van Der Wall EE, Schalij MJ. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(3):308-13.
93. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Mortensen P, Klein H. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol*. 1999;83(5B):130D-35D.
94. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C,

- Daubert JC. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873-80.
95. Lozano I, Bocchiardo M, Ahtelik M, Gaita F, Trappe HJ, Daoud E, Hummel J, Duby C, Yong P; VENTAK CHF/CONTAK CD Investigators Study Group. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23(11 Pt 2):1711-2.
96. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR; Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107(15):1985-90.
97. Bleeker GB, JJ, Fung JW, van der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ, Chan JY, Yu CM. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2006;97(2):260-3.
98. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, Chan YS, Kong SL, Bax JJ. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2005;112(11):1580-86.

99. António N, Teixeira R, Coelho L, Lourenço C, Monteiro P, Ventura M, Cristóvão J, Elvas L, Gonçalves L, Providência LA. Identification of 'super-responders' to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace*. 2009;11(3):343-9.
100. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, Laks H, Walden JA. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72(9):672-6.
101. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, Gallopin M, Salvadori P, Sorace O, Carpeggiani C, Poddighe R, L'Abbate A, Parodi O. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2002;105(2):186-93.
102. Morales MA, Neglia D, L'Abbate A. Reduction of myocardial blood flow reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy without overt heart failure and its relation with functional indices: an echo-Doppler and positron emission tomography study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(8):778-82.
103. van den Heuvel AF, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, Blanksma PK, Siebelink HM, Vaalburg WM, van Gilst WH, Crijns HJ. Regional myocardial blood flow reserve impairment and metabolic changes suggesting myocardial ischemia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):19-28.

104. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, Bax JJ. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(6):483-90.
105. Di Biase L, Auricchio A, Sorgente A, Civello K, Klersy C, Faletra F, Riedlbauchova L, Patel D, Arruda M, Schweikert RA, Martin DO, Saliba WI, Moccetti T, Wilkoff BL, Natale A. The magnitude of reverse remodelling irrespective of aetiology predicts outcome of heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2008;29(20):2497-505.
106. Lang RM, Mor-Avi V, Sugeng L, Nieman PS, Sahn DJ. Three-dimensional echocardiography: the benefits of the additional dimension. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):2053-69.
107. Sugeng L, Weinert L, Lang RM. Left ventricular assessment using real time three dimensional echocardiography. *Heart.* 2003;89 Suppl 3:iii29-36.
108. Deplagne A, Bordachar P, Reant P, Montaudon M, Reuter S, Laborderie J, Dos Santos P, Roudaut R, Jais P, Haissaguerre M, Laurent F, Clementy J, Lafitte S. Additional value of three-dimensional echocardiography in patients with cardiac resynchronization therapy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009 ;102(6-7):497-508.
109. van Dijk J, Knaapen P, Russel IK, Hendriks T, Allaart CP, de

- Cock CC, Kamp O. Mechanical dyssynchrony by 3D echo correlates with acute haemodynamic response to biventricular pacing in heart failure patients. *Europace*. 2008;10(1):63-8.
110. Takeuchi M, Jacobs A, Sugeng L, Nishikage T, Nakai H, Weinert L, Salgo IS, Lang RM. Assessment of left ventricular dyssynchrony with real-time 3-dimensional echocardiography: comparison with Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(12):1321-9.
111. Burgess MI, Jenkins C, Chan J, Marwick TH. Measurement of left ventricular dyssynchrony in patients with ischaemic cardiomyopathy: a comparison of real-time three-dimensional and tissue Doppler echocardiography. *Heart*. 2007;93(10):1191-6.
112. Vieira ML, Cury AF, Naccarato G, Oliveira WA, Mônico CG, Rodrigues AC, Cordovil A, Tavares GM, Lira Filho EB, Pfeferman A, Fischer CH, Morhy SS. Analysis of left ventricular regional dyssynchrony: comparison between real time 3D echocardiography and Tissue Doppler Imaging. *Echocardiography*. 2009 Jul;26(6):675-83.
113. Kleijn SA, van Dijk J, de Cock CC, Allaart CP, van Rossum AC, Kamp O. Assessment of intraventricular mechanical dyssynchrony and prediction of response to cardiac resynchronization therapy: comparison between tissue Doppler imaging and real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(9):1047-54.

114. Hotta VT, Vieira MLC, Mancuso FJN, Moises VA, Mathias Jr W. Avaliação Ecocardiográfica da Dissincronia Cardíaca: Há Necessidade de Hierarquização dos Métodos? *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 22 (2): 40 - 48, 2009.