Izaías Marques de Sá Junior

Avaliação dos super-respondedores à terapia de ressincronização cardíaca na presença de bloqueio de ramo esquerdo e ausência de fibrose na parede pósterolateral do ventrículo esquerdo

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Pachón Mateos

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Sá Junior, Izaías Marques

Avaliação dos super-respondedores à terapia de ressincronização cardíaca na presença de bloqueio de ramo esquerdo e ausência de fibrose na parede pósterio-lateral do ventrículo esquerdo / Izaías Marques de Sá Junior. – São Paulo, 2019.

Tese (doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Pachón Mateus

Descritores: 1. Insuficiência Cardíaca. 2. Terapia de Ressincronização Cardíaca. 3. Bloqueio de Ramo 4. Fibrose Endomiocárdica. 5. Disfunção Ventricular Esquerda. 6. Eletrocadiografia.

USP/IDPC/Biblioteca/098/19

Junior Sá IM. *Avaliação dos super-respondedores à terapia de ressincronização cardíaca na presença de bloqueio de ramo esquerdo e ausência de fibrose na parede pósterio-lateral do ventrículo esquerdo* [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

*Agradeço a todas as pessoas que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho,
especialmente:*

Prof. Dr. José Carlos Pachón Mateos, orientador, pelo exemplo

Prof. Dr. Juan Carlos Pachón Mateos, pelos ensinamentos em marcapasso

Prof. Dr. Rodrigo B. M Barreto, pela disponibilização do serviço de ecocardiografia

Prof. Dr. Ibraim Masciarelli, pela disponibilização do serviço de ressonância cardíaca

Prof. Dr. Edileide de B. Correia, pelos aprendizados em miocardiopatias

Prof. Dr. Reginaldo Valácio, pelo olhar crítico na arte de exercer a medicina

Aos pacientes, pela oportunidade de crescimento técnico e científico

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo amor a cardiologia

"O presente trabalho foi realizado durante minha residência médica no Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sob a coordenação e orientação do Diretor do Serviço, Professor Dr. José Carlos Pachón Mateos, com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001"

“Medicina é a arte da incerteza e ciência da probabilidade”

William Osler

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

	Pág.
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Insuficiência cardíaca e a terapia de ressincronização.....	2
1.2 A importância da dessincronia na fisiopatologia da insuficiência cardíaca....	5
1.3 O Conceito e avaliação da dessincronia cardíaca.....	6
1.4 Determinantes atuais do sucesso da terapia de ressincronização cardíaca..	9
1.5 Principais estudos em ressincronização cardíaca.....	12
1.6 Conceito de super-resposta à ressincronização cardíaca.....	14
1.7 Entendendo a importância do super-respondedor.....	17
2 OBJETIVOS.....	20
2.1 Objetivo primário.....	21
2.2 Objetivo secundário.....	21
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	22
3.1 Seleção dos pacientes.....	23
3.1.1 Critérios de inclusão.....	23
3.1.2 Critérios de exclusão.....	23
3.2 Critério de super-resposta à TRC e possíveis variáveis prognósticas.....	25
3.3 Análise do eletrocardiograma.....	26
3.4 Análise do ecocardiograma.....	26
3.5 Análise da ressonância magnética do coração.....	27
3.6 Técnica cirúrgica, material utilizado, programação do ressincronizador	27
3.7 Seguimento.....	28
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
5 RESULTADOS.....	31
6 DISCUSSÃO.....	41
7 CONCLUSÃO.....	47
8 REFERÊNCIAS.....	49

	Pág.
Tabela 1. Principais estudos de TRC e seus respectivos critérios de inclusão.....	12
Tabela 2. Objetivos primários, secundários e tempo de seguimento do principais estudos.....	13
Tabela 3. Resumo dos estudos que avaliaram os super-respondedores à TRC....	15
Tabela 4. Características da população do estudo.....	32
Tabela 5. Relação das possíveis variáveis preditoras de super-resposta à TRC.....	37

	Pág.
Figura 1. Indicação de Ressincronização entre 12.440 pacientes com insuficiência cardíaca: Registro Europeu.....	4
Figura 2. Análise comparativa do custo efetividade anual entre as terapias.....	4
Figura 3. Representação tridimensional da ativação ventricular durante a condução normal e com bloqueio de ramo esquerdo (BRE) mostrando a ativação lateral da parede do VE ocorrendo tardiamente no BRE.....	7
Figura 4. Preditores de resposta à TRC.....	11
Figura 5. Fluxograma do estudo (observacional, prospectivo).....	25

	Pág.
Gráfico 1. Evolução da insuficiência cardíaca após a TRC.....	6
Gráfico 2. Internação por IC relacionada a diferentes graus de resposta à TRC.....	17
Gráfico 3. Mortalidade relacionada a diferentes graus de resposta à TRC.....	18
Gráfico 4. Taxa de super-respondedores à TRC.....	33
Gráfico 5. FEVE antes e após TRC.....	34
Gráfico 6. VDFVE antes e após TRC.....	34
Gráfico 7. VSFVE antes e após TRC.....	35
Gráfico 8. Duração do QRS antes e após TRC	35
Gráfico 9. Teste de Qualidade de Vida (Minnesota) antes e após TRC.....	36
Gráfico 10 Avaliação da FEVE inicial e a super-resposta à TRC.....	38
Gráfico 11 Avaliação do DDFVE inicial e a super-resposta à TRC.....	38
Gráfico 12 Avaliação do percentual de redução do QRS inicial e a super-resposta a TRC.....	39
Gráfico 13 Avaliação do percentual de redução do Teste de qualidade de vida (Minnesota) inicial e a super-resposta à TRC.....	39

AV	Atrioventricular
AE	Átrio esquerdo
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
BRD	Bloqueio de ramo direito
BB	Betabloqueador
CF	Classe funcional
DDFVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
FEVE	Fração de ejeção ventricular
IECA	Enzima conversora de angiotensina
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IC	Insuficiência cardíaca
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
QRS	Complexo QRS do eletrocardiograma
RNM	Ressonância magnética
TRC	Terapia de ressincronização cardíaca
VSFVE	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo
VDFVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VD	Ventrículo direito
VV	Ventrículo-ventricular

Junior Sá IM. *Avaliação dos super-respondedores à terapia de ressincronização cardíaca na presença de bloqueio de ramo esquerdo e ausência de fibrose na parede pósterio-lateral do ventrículo esquerdo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Fundamento: Pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a terapias de ressincronização cardíaca (TRC) podem evoluir com padrões de resposta acima do esperado, com melhora extraordinária dos parâmetros clínicos e ecocardiográficos, os super-respondedores. **Objetivo:** Avaliar a taxa de super-resposta à ressincronização cardíaca desta população, na presença de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) acima de 150ms e ausência de fibrose na parede pósterio-lateral do ventrículo esquerdo (VE), bem como possíveis variáveis prognósticas relacionadas. **Métodos:** Estudo de coorte observacional, prospectivo, envolvendo 20 pacientes, consecutivamente submetidos ao implante do ressincronizador cardíaco em um Hospital Terciário da cidade de São Paulo, Brasil. Foi realizado o eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações pré e pós-implante do ressincronizador. Foram adotados os critérios de BRE clássico, bem como o sugerido por Strauss, desde que acima de 150ms. Foi calculada a porcentagem (%) de redução do QRS inicial após implante. Todos os pacientes responderam ao teste de qualidade de vida Minnesota antes e 6 meses após a TRC. O ecocardiograma era realizado 1 mês antes do implante, sendo medidos: a função ventricular (FEVE), diâmetro átrio esquerdo (AE), volume sistólico final do VE (VSFVE), volume diastólico final do VE (VDFVE), diâmetro diastólico final do VE (DDFVE) e após 6 meses para avaliação da taxa de super-resposta à TRC. Foram também submetidos, pré-implante, a ressonância magnética do coração, a fim de afastar a presença de fibrose na parede pósterio-lateral do VE bem como avaliar a carga fibrótica (%). Foram considerados super-respondedores os pacientes com redução > 30% VSFVE após 6 meses da TRC. Na avaliação estatística das possíveis variáveis prognósticas, foram realizados o teste exato de Fisher e o teste de Mann-Whitney. **Resultados:** A idade média foi de $58,20 \pm 8,79$ anos, sendo 60% do gênero feminino, com média FEVE de $28,15 \pm 5,10\%$, ECG com BRE e QRS médio $162,15 \pm 7,86$ ms, BRE > 150ms com padrão Strauss em 90% dos casos, 90% com miocardiopatia não isquêmica, 10% com miocardiopatia isquêmica. Foram observados 12 casos de super-respondedores (60%). Quando comparados com os pacientes não super-respondedores, em relação às características pré-implante, os super-respondedores não apresentaram diferença de resposta quanto ao gênero (12 vs 8 $p=0,67$), idade ($58,67$ vs $57,7$ $p=0,87$), teste de qualidade de vida Minnesota ($55,50$ vs $67,70$ $p=0,2$), % de redução QRS inicial ($21,16$ vs $18,69$ $p=0,21$), FEVE ($29,25$ vs $26,5$ $p=0,38$), DDFVE ($66,33$ vs $67,67$ $p=0,83$), VDFVE ($211,16$ vs $228,53$ $p=0,75$), VSFVE ($145,83$ vs $167,00$ $p=0,75$) diâmetro do AE ($41,58$ vs $43,63$ $p=0,45$). **Conclusões:** A taxa de super-resposta à TRC (redução > 30% VSFVE) desta população é de 60%, acima dos melhores resultados até então disponíveis na literatura (que atingem 38%). A tríade BRE com QRS > 150ms, padrão predominante de Strauss (90%), e ausência de fibrose na parede pósterio-lateral,

pode estar relacionada a esses bons resultados. Nenhuma outra variável analisada esteve associada a taxa de super-resposta à TRC (gênero, FEVE, % redução do QRS, DDFVE). Os super-respondedores são aqueles que mais se beneficiam da TRC, sendo fundamental aprimorarmos as variáveis prognósticas, oferecendo um curso mais favorável à terapia de ressincronização cardíaca.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca Congestiva, Terapia de Ressincronização Cardíaca, Bloqueio de Ramo Esquerdo, Fibrose Miocárdica, Super-respondedores.

Junior Sá IM. *Evaluation of super-responders to cardiac resynchronization therapy in the presence of left bundle branch block and absence of scar in the posterolateral wall of the left ventricle*. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Background: Patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy (CRT) may evolve with above-expected response patterns, with some extraordinary improvement in clinical and echocardiographic parameters, the super-responder. **Objective:** Assess the rate of super-responder of this population, in the presence of left bundle branch block (LBBB) above 150ms (Strauss pattern) and absence of scar in the left ventricular posterolateral wall as well as possible prognostic variables related. **Methods:** A prospective observational cohort study involving 20 patients consecutively undergoing implant CRT at a tertiary Hospital in São Paulo city, Brazil. A 12-lead electrocardiogram (ECG) was performed before and after CRT. The classic LBBB criteria by Strauss were adopted with QRS > 150ms. The percentage (%) reduction of the initial QRS was calculated after implant. All patients responded to the Minnesota quality of life questionnaire before and 6 months after CRT. The echocardiogram measures was carried out 1 month before implant (ventricular function (LVEF), left atrium diameter (LA), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), and after 6 months to evaluate the rate of super-responders. The cardiac magnetic resonance was used pre-implant to rule out the presence of scar in the posterolateral LV wall as well as measure total scar burden (% LV mass). Patients with reduction > 30% LVESV after 6 months of CRT were considered super-responders. In the evaluation of the possible prognostic variables, Fisher's exact test and the Mann-Whitney test were performed. **Results:** The mean age was $58,20 \pm 8,79$ years, being 60% female, with mean EF of $28,15 \pm 5,10\%$, ECG with LBBB mean QRS $162,15 \pm 7,86\text{ms}$, LBBB > 150ms with Strauss pattern in 90% of the cases, 90% with non-ischemic cardiomyopathy, 10% with ischemic cardiomyopathy. Twelve cases of super-responder (60%) were observed. When compared with the patients non-super-responders, in relation to the pre-implant features, the super-responders did not present difference in response as for gender sex (12 vs 8 $p = 0.67$), age (58.67 vs 57.7 $p = 0.87$), Minnesota Life quality test (55.50 vs 67.70 $p = 0.2$), % initial QRS reduction (21.16 vs 18.69 $p = 0.21$), LVEF (29.25 vs 26.5 $p = 0.38$), LVEDD (66.33 vs 67.67 $p = 0.83$), LVEDV (211.16 vs 228.53 $p = 0.75$), LVESV (145.83 vs 167.00 $p = 0.75$) diameter LA (41.58 vs 43.63 $p = 0.45$). **Conclusions:** The rate of super-responder CRT (reduction > 30% LVESV) of this population is 60%, well above the best results until then available in the literature (which reach 38%). The presence of LBBB above 150ms, a predominantly Strauss standard (90%), associated with the absence of scar in the posterolateral wall may be related to these good results. No other variable was associated with the rate of super-responder to CRT (gender, LVEF, % reduction of QRS, LVEDD). The super-responders are those who benefit most from CRT, being fundamental to improve the

prognostic variables and thus offer a more favorable course in relation to HF and, in this study, we signalize this direction.

Key Words: congestive heart failure, cardiac resynchronization therapy, left bundle branch block, myocardial scar, super-responders

1 Introdução

1.1 Insuficiência cardíaca e a terapia de ressincronização

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas teciduais, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais que resultam na redução no débito cardíaco e/ou nas elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço.¹

A IC representa um grande problema para a saúde pública mundial. Estudos de prevalência estimam que cerca de 23 milhões de pessoas no mundo têm IC. Somente nos Estados Unidos, cerca de 5,8 milhões de pessoas (2% da população) apresentam algum grau de falência cardíaca e 550 mil casos novos são diagnosticados anualmente.² Nesse mesmo país, os gastos com consultas ambulatoriais, internações e tratamento de pacientes com IC ultrapassaram 32 bilhões de dólares em 2013.³

Nas últimas décadas, observou-se um aumento da incidência da IC nos países desenvolvidos, nos quais a população idosa é predominante. Na Europa e nos Estados Unidos, a IC é a principal causa de hospitalização em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos.^{4,5} Essa doença tem grande impacto social, econômico e sobretudo humano, pois impõe grande limitação física aos pacientes, resultando em aposentadorias precoces, com altos custos para a sociedade.

Segundo dados do DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde), no Brasil existem cerca de dois milhões de pacientes com IC, sendo diagnosticados 240 mil novos casos por ano. As projeções indicam que, em 2025, o Brasil terá a sexta maior população de idosos, aproximadamente 30 milhões de idosos (15% da população total). Isso deve resultar na multiplicação dos casos de IC e dos gastos com essa síndrome.^{6,7}

A terminologia usada historicamente para definir a IC baseia-se na fração de ejeção ventricular (FEVE) e compreende pacientes com FEVE normal ($\geq 50\%$), denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), pacientes com FEVE

reduzida (< 40%) – denominados IC com fração de ejeção reduzida –, e, por fim, os portadores de fração de ejeção intermediária (ICFEi), FEVE entre 40-49%.⁸

A introdução e o uso em larga escala de fármacos como os bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores (BB) e a espironolactona (EPRL) e, mais recentemente, sacubitril-valsartana permitiram uma redução significativa da morbimortalidade dos pacientes com IC.⁹ Apesar desses avanços, as terapêuticas farmacológicas disponíveis não atendem completamente às necessidades dos pacientes com falência cardíaca, e estratégias adicionais têm sido desenvolvidas. Além do mais, mesmo que eficazes, não eliminam a necessidade de evolução e aperfeiçoamento das terapias não-farmacológicas.

Terapias não farmacológicas, como os dispositivos mecânicos de assistência ventricular esquerda e o transplante cardíaco, são reservadas para um pequeno grupo de pacientes que apresenta IC descompensada e refratária ao tratamento clínico.^{8,9}

Nesse contexto, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) surgiu como opção para os pacientes com IC. A TRC é uma modalidade terapêutica que busca a sincronia da contração ventricular e tem se mostrado ótima opção para pacientes com dessincronia ventricular e sintomas de IC, apesar da terapia farmacológica otimizada.

Estudos têm demonstrado melhora da tolerância ao exercício e classe funcional (CF- segundo a *New York Heart Association* - NYHA) em pacientes com IC, além da redução da internação hospitalar e mortalidade com uso da TRC.¹⁰ Todavia, a TRC permanece subutilizada como terapia para o tratamento da IC. Em um artigo de revisão publicado por Maggioni et al., apenas 13% dos pacientes (total de 12440) com IC foram submetidos ao implante do ressincronizador cardíaco (Figura 1).

Figura 1. Indicação de ressincronização entre 12.440 pacientes com insuficiência cardíaca: Registro Europeu (Adaptado de Maggioni et al.¹¹)

Na análise do Qaly (que reflete o custo por vida salva) a TRC mostrou-se custo-efetiva (Figura 2).

Figura 2. Análise comparativa do custo-efetividade anual entre as terapias. (Adaptado de Leyva et al.¹²)

IC=insuficiência cardíaca; CRT-P =Ressincronizador; CRT-D=Ressincronizador-Desfibrilador
 ECA=enzima conversora da angiotensina; TAVI= Válvula aórtica percutânea HVE=hipertrofia ventricular esquerda; IECA=inibidores da enzima de conversão da angiotensina

1.2 A importancia da dessincronia na fisiopatologia da insuficiência cardíaca

O conhecimento crescente da fisiopatologia da IC tem influenciado o tipo de estratégica terapêutica ao longo das últimas décadas. Sabe-se hoje que a ativação elétrica cardíaca é de suma importância no sincronismo da sístole atrial e ventricular. O distúrbio da condução ventricular, com ou sem alteração da condução atrioventricular, influencia negativamente na função ventricular esquerda por criar uma dessincronia na contração dos diversos segmentos das paredes ventriculares¹³ causando desde uma redução na função sistólica, até um deficiente enchimento diastólico, além de contribuir para o surgimento de insuficiência mitral.

Estas alterações, decorrentes de atraso na condução elétrica, são tipicamente ocasionadas pelos bloqueios de ramos, que se traduzem no ECG de superfície por um alargamento e alteração da morfologia do QRS. Ocorrem em cerca de 30 a 50% dos pacientes com IC^{13,14} e são responsáveis pela dessincronia cardíaca associada à IC, sendo assim alvo da TRC.

Em 2001, Pachón et al. descreveram a “Síndrome Ventricular do Marcapasso” ou “Síndrome do QRS Largo” caracterizando um conjunto de sinais e sintomas unicamente provocados pelo alargamento do QRS, no primeiro caso pela ação do marcapasso induzindo um bloqueio de ramo funcional e, no segundo, devido ao surgimento patológico de um bloqueio de ramo.¹⁵⁻¹⁸ Nas duas condições observa-se um agravamento ou mesmo surgimento de insuficiência cardíaca diretamente relacionados ao alargamento do QRS. A percepção era de que a antiga “síndrome do Marcapasso” descrita por Mitsui et al. em 1969 e atribuída essencialmente à condução ventrículo-atrial, seria na realidade, ocasionada em grande parte pela dessincronia ventricular induzida pelo BRE e, em menor parte, pela dessincronia AV¹⁹. Desta forma, a “Síndrome do Marcapasso” seria ocasionada pela somatória da “Síndrome Atrial do Marcapasso” e pela “Síndrome Ventricular do Marcapasso”.

A IC pode ser agravada ou até mesmo causada pelo distúrbio de condução. A cardiopatia primária associada diretamente à dessincronia cardíaca (eletropatia primária) é, muitas vezes, totalmente reversível²⁰. Quanto maior o componente de dessincronia na gênese da IC, melhor será a resposta à TRC, sendo que os pacientes são classificados como não respondedores, respondedores e super-

respondedores à TRC, conforme o grau de resposta clínica, hemodinâmica e estrutural (gráfico 1).²¹

Gráfico 1. Evolução da IC após a TRC (Adaptado: Steffel et al.²¹)

1.3 O conceito e avaliação da dessincronia cardíaca

A ocorrência de um atraso de condução elétrica no coração, classicamente demonstrado pelo alargamento do QRS no eletrocardiograma (ECG) de superfície, é considerado diagnóstico indireto de dessincronização cardíaca. Tanto o bloqueio do ramo esquerdo (BRE) quanto o bloqueio de ramo direito (BRD) e o distúrbio de condução ventricular inespecífico (DCIV) causam um alargamento do QRS, entretanto, o BRE é o mais relacionado à disfunção hemodinâmica na IC clássica. A figura 3 ilustra bem as alterações elétricas causadas pelo BRE, bem como a região de maior atraso.

Figura 3. Representação tridimensional da ativação ventricular durante a condução normal e com bloqueio de ramo esquerdo (BRE) mostrando a ativação lateral da parede do VE ocorrendo tardiamente no BRE. (Adaptado de Prinzen et al.).²²

Além dos critérios eletrocardiográficos clássicos para BRE,²³ um novo conceito de BRE definido por Strauss e Selvester foi estabelecido em 2011, baseado na duração QRS ≥ 140 ms para homens e ≥ 130 ms para mulheres, presença QRS com “notching” ou “slurring” em pelo menos duas derivações contíguas DI, aVL, V1, V2, V5 ou V6.²⁴

A dilatação ventricular, a hipertrofia, a fibrose, a inflamação, a isquemia e o BRE promovem alargamento do QRS, porém, somente neste último a TRC tem seu benefício máximo. Neste sentido, os recursos que identificam os distúrbios elétricos com maior acurácia tendem a indicar os potenciais super-respondedores de forma mais precisa.

O BRE ocasiona a dessincronia em decorrência de áreas tardiamente ativadas com atraso significativo da contração da parede pósterolateral do VE em relação ao septo interventricular. Em um coração normal o VE contrai de uma forma sincronizada, não havendo diferença na ativação elétrica dos vários segmentos superiores a 40 ms.²⁵ Na presença de distúrbio de condução intraventricular, as diferenças dos tempos de ativação e portanto, de reação mecânica, são

significativas e as zonas mais tardiamente ativadas podem ter atraso de condução da ordem de 100 ms.²⁶

A região que apresenta maior atraso no BRE encontra-se na zona pósterolateral do VE. Esse dissinergismo no tempo de contração do VE acaba por acarretar perda de eficiência contrátil, prejudicando a performance cardíaca.²⁷ A dessincronia inter e intraventricular promove o surgimento de disfunção sistólica, diastólica e insuficiência mitral.

Na análise da dessincronia cardíaca, Zareba et al., avaliando a morfologia do QRS na resposta à TRC, demonstraram que o padrão de BRE em relação aos padrões de BRD ou DCIV apresenta taxa de resposta superior à TRC.²⁸ O prognóstico é pior nas morfologias diferentes de BRE.

Uma nova análise da dessincronia ventricular, refere-se àqueles pacientes com QRS muito largo (>180ms) independentemente da presença BRE propriamente dita. Dilatação ventricular, presença de fibrose, acrescidas do distúrbio de condução por redução de conexinas podem justificar o QRS muito largo. A importância da TRC nesses pacientes ainda é alvo de estudos.²⁹

Para ser candidato à TRC, é necessária a presença de dessincronia cardíaca. As atuais diretrizes de ressincronização consideram a presença de dessincronia quando o QRS de superfície é >120ms. Apesar de ser um tema de grande discussão, o QRS largo no ECG ainda é considerado padrão na avaliação da dessincronia³⁰ haja visto que os critérios ecocardiográficos no estudo PROSPEC não foram capazes de prever a melhor taxa de resposta na avaliação de dessincronia.³¹

Nenhum índice ecocardiográfico de dessincronia do VE revelou-se superior à duração do QRS para selecionar pacientes candidatos a terapia de ressincronização cardíaca.^{31,32} A técnica de aferição do *strain* (deformidade) pelo rastreamento de pontos (*speckle tracking*) na ecocardiografia bidimensional tem surgido como um índice promissor para a avaliação da dessincronia do VE.³³ Outros índices associados ao *strain* longitudinal têm sido citados como marcadores de resposta à TRC.³⁴ A ressonância magnética (RNM) do coração, apesar de ser um método eficaz na detecção de dessincronia, é pouco versátil e pouco utilizada neste cenário.

1.4 Determinantes atuais do sucesso da terapia de ressincronização cardíaca

Seleção dos pacientes, técnica de implante do marcapasso ressincronizador e programação do dispositivo são determinantes da resposta à TRC.^{35,36} Abaixo, enumeramos os aspectos relacionados a melhor resposta à ressincronização:

- 1)** Presença de dessincronia cardíaca (QRS largo no ECG)
- 2)** Duração e morfologia do QRS (>150ms e morfologia de BRE)
- 3)** Local de implantação do eletrodo de VE (região póstero-lateral do VE)
- 4)** Viabilidade miocárdica na zona estimulada (evitar área de fibrose)
- 5)** Grau de pré-excitação do ventrículo esquerdo (captura do VE para ressincronização)
- 6)** Otimização do intervalo átrio-ventricular (AV) e interventricular (VV) na programação do marcapasso-ressincronizador

Os parâmetros para avaliação da resposta à ressincronização utilizados atualmente são:^{35,36}

- 1)** Melhora de uma Classe Funcional (CF) na escala NYHA
- 2)** Aumento de >10% no Teste de caminhada de 6min
- 3)** Redução de >15% no Volume Sistólico final do VE (VSFVE)
- 4)** Aumento de >5% na Fração de Ejeção ventricular esquerda (FEVE)
- 5)** Redução de > 10 pontos no Teste de Qualidade de vida Minnesota

O teste de qualidade de vida Minnesota é composto por 21 questões sobre as dificuldades físicas, emocionais e itens relacionados a considerações financeiras e estilo de vida, cujo escore de cada pergunta varia entre 0 a 5, sendo que 0 corresponde a “sem limitações” e 5, a “limitação máxima”. O escore total pode variar de 0 a 105 pontos, sendo que o escore mais baixo representa uma melhor qualidade de vida, cujo ponto de corte que classifica como boa qualidade de vida são os escores de até 26 pontos, moderada qualidade 26-45 pontos e qualidade de vida ruim acima de 45 pontos.³⁷

Em uma meta-análise, realizada em 2011 por Sipahi et al.,³⁸ a dessincronia associada ao BRE com duração do QRS >150ms foi considerada a mais importante variável na seleção de pacientes candidatos à TRC. Na avaliação realizada em 2012 por Stavros et al., o benefício da TRC também esteve associado a pacientes com QRS morfologia de BRE com duração acima de 150ms ($p < 0,00001$ HR 0,50 (0,5-0,68)).³⁹ Além disso, os novos critérios de BRE segundo Strauss apresentam forte associação com a dessincronia cardíaca.²³

Sutton et al., em 2003, ressaltaram a grande importância do remodelamento ventricular como variável prognóstica em pacientes submetidos à TRC.⁴⁰ Em 2015, reforçaram estes achados na análise do estudo REVERSE (seguimento de 4,6 anos), em que se observou uma redução de 68% da mortalidade geral quando houve uma redução >15% VSFVE sendo a sobrevida geral de 82%, 70%, 40% associada aos super-respondedores, respondedores, e não respondedores, respectivamente.⁴¹

Neste mesmo contexto, estudos com tratamento clínico da IC com beta bloqueador, IECA/BRA tem no remodelamento ventricular a variável prognóstica de referência.^{42,43,44,45,46} Concluímos que o remodelamento ventricular, principalmente demonstrado pela redução do VSFVE, redução volume diastólico final do VE (VDFVE) e aumento da FEVE, permanecem como as principais variáveis prognósticas no tratamento da IC.⁴⁵

Em relação à técnica de implante, o eletrodo de VE deve estar localizado na região pósterio-lateral do VE, afastando a presença de fibrose nesta região. O implante do eletrodo de VE em região antero-apical está associado a uma pior resposta.⁴⁷ Bleeker et al., em 2006, mostraram que fibrose >50% do segmento pósterio-lateral estaria associada a menor taxa de resposta à ressincronização cardíaca.⁴⁸ Daoulah A et al. , em revisão sistemática realizada em 2015, observaram que a presença de fibrose significativa na parede pósterio-lateral do VE estaria relacionada a uma redução da taxa de resposta à TRC de 46% pelos critérios ecocardiográficos e 67% pelos critérios clínicos à TRC.⁴⁹

Pequenos estudos têm sugerido que a carga fibrótica acima de 20% do VE já seria suficiente para a não resposta à TRC.⁵⁰ Marsan et al, em 2009, obtiveram uma linha de corte de 35% de carga fibrótica do VE entre os respondedores e não respondedores pelos critérios ecocardiográficos utilizados.⁵¹ White et al, avaliando o total de fibrose e sua relação com a taxa de resposta à TRC, encontraram uma

sensibilidade de 85% e especificidade de 90% para resposta à TRC, considerando a carga total de fibrose do VE <15%. Utilizaram como critério de resposta o aumento da FEVE >5%.⁵²

A adequada programação do intervalo AV (IAV sense 120ms) e intervalo VV (VE<VD 0 a -40ms) também são considerados fundamentais para o sucesso na ressincronização cardíaca.^{53,54} Outra variável de extrema importância é a porcentagem de captura ventricular a qual está diretamente relacionada à taxa de resposta à TRC. Seu valor deve ser >90% de captura ventricular, idealmente >97% para uma resposta a TRC mais otimizada.⁵⁵

Mesmo assim, 30% dos pacientes ainda não respondem à TRC,⁵⁶ sendo que o grande desafio na atualidade é reduzir o número de não-respondedores e aumentar os super-respondedores a esta terapia. Para isso é necessário aprimorar a seleção dos pacientes, as técnicas de implante e de programação do ressincronizador (Figura 4).

Figura 4. Preditores de resposta à TRC

1.5 Principais estudos em ressincronização cardíaca

Baseado nos principais estudos sobre TRC (Tabelas 1,2) podemos observar quais os pacientes são elegíveis a essa modalidade de tratamento.

Tabela 1. Principais estudos de TRC e seus respectivos critérios de inclusão

Estudo	Nº de pacientes	Classe NYHA	QRS (ms)	FEVE (%)	RS/FA	CDI?
PATH-CHF	41	III,IV	≥120	<35%	RS	Não
MUSTIC-SR	58	III	150	<35%	RS	Não
MUSTIC-AF	43	III	200	<35%	FA	Não
MIRACLE	524	III,IV	≥130	≤ 35%	RS	Sim
MIRACLE-ICD	369	III,IV	≥130	≤ 35%	RS	Sim
MOMIJI	80	III,IV	≥130	≤ 35%	RS	Sim
CONTAK-CD	581	III,IV	≥120	≤ 35%	RS	Sim
COMPANION	1520	III,IV	≥120	≤ 35%	RS	Não
CARE-HF	813	III,IV	≥120	≤ 35%	RS	Não
RESPOND	60	III,IV	<120	≤ 35%	RS	Não
RethinQ	172	III	<130	≤ 35%	RS	Sim
SPARE	126	II,III,IV	>120	≤ 35%	RS/FA	Sim/Não
CARIBE-HF	106	III,IV	≥120	≤ 35%	RS	Não
B-LEFT HF	176	III,IV	≥130	≤ 35%	RS	Sim
COMBAT	60	II,III,IV	-----	≤ 40%	Brad ⁺	Não
TRUST CRT	100	III,IV	≥120	≤ 35%	RS	Sim
MIRACLE ICD III	186	II	≥130	≤ 35%	RS	Sim
REVERSE	610	I,II	≥120	≤ 40%	RS	Sim/Não
MADIT-CRT	1820	I,II	≥130	≤ 30%	RS	Sim
RAFT	1798	II,III	≥120ou ≥200*	≤ 30%	RS	Sim/Não
PROSPECT	426	III,IV	≥130	≤ 35%	RS	Sim/Não
LODO-CRT	221	III,IV	≥120	≤ 35%	RS	Não

Brad=Bradiarritmia; FA=fibrilação atrial; RS=ritmo sinusal; NYHA=*New York Heart Association*; ms=milissegundos; FEVE=fração de ejeção ventricular; CDI=Cardio-Desfibrilador implantável; QRS=complexo QRS de eletrocardiograma

*Duração do QRS para os pacientes com pace ventricular

+Bradiarritmia secundária a bloqueio atrioventricular (Adaptado de Melo et al.)⁶⁷

Tabela 2. Objetivos primários, secundários e tempo de seguimento dos principais estudos

Estudo	Objetivos		Seguimento
	Primários	Secundários	
PATH-CHF	pVO ₂ TC6M	NYHA,QV	12 meses
MUSTIC-SR	TC6M	QV,pVO ₂ ,HCE*	6 meses
MUSTIC-AF	TC6M	QV,pVO ₂ ,HCE*	6 meses
MIRACLE	NYHA,QV,TC6M	pVO ₂ ,Eco	6 meses
MIRACLE-ICD	NYHA,QV,TC6M	pVO ₂ ,Eco,RCC ⁺	6 meses
MOMIJI	NYHA,QV,TC6M	pVO ₂ ,Eco,RCC ⁺	6 meses
CONTAK-CD	MTC, HCE*	pVO ₂ , NYHA,QV, TC6M,Eco	6 meses
COMPANION	MTC, HTC	MCE*,HCE*	15 meses
CARE-HF	MTC, HCE*	MCE*	29 meses
RESPOND	TC6M	QV, NYHA, Eco	6 meses
RethinQ	pVO ₂	QV, NYHA,TC6M,Eco	6 meses
SPARE	QV, TC6M,Eco	MCE*	12 meses
CARIBE-HF	Dosagem carvedilol	NYHA,QV, Eco,HTC	7 anos
B-LEFT HF	NYHA,FEVE,SLC	TC6M,QV,Eco	6 meses
COMBAT	QV, NYHA	Eco,TC6M	11 meses
TRUST CRT	QV, SLC,FEVE, pVO ₂ , TC6M	ENF,MCE	Em andamento
MIRACLE ICD III	pVO ₂	NYHA,QV,TC6M,Eco	6 meses
REVERSE	RCC ⁺	VSFVE	12/24 meses ‡
MADIT-CRT	MTC, ENF	Eco	2,4 anos
RAFT	MTC, HCE*	MCE*	40 meses
PROSPECT	PEPR	RCC ⁺ ,Eco	12 meses
LODO-CRT	RCVE	Eco, RCC ⁺	12 meses

Eco= critérios ecocardiográficos; ENF=eventos cardiovasculares não fatais; HCE= hospitalizações por causas específicas; HTC=hospitalizações por todas as causas; MCE=mortalidade por causas específicas; MTC=mortalidade por todas as causas; NYHA=classe funcional da NYHA; PEPR=parâmetros ecocardiográficos preditores de resposta à TRC; pVO₂=pico de consumo de oxigênio; QV=qualidade de vida; RCC=resposta clínica composta; RCVE=reserva cardíaca do ventrículo esquerdo; SLC=sobrevida livre de complicações; TC6M=teste de caminhada em 6 minutos; VSFVE=volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

*A resposta clínica composta variou entre os diferentes estudos, mas em geral avaliou a QV, a capacidade de exercício, a classe funcional, a necessidade de hospitalizações, a refratariedade ao tratamento empregado e a mortalidade geral. A avaliação foi realizada através de escores previamente estabelecidos.

‡Foram 12 meses de seguimento para a coorte americana e 24 meses de seguimento para a coorte europeia. Após esse período, alguns pacientes continuaram a ser seguidos por até 5 anos.

**As causas específicas variaram entre os diferentes estudos, mas em geral foram relacionadas a eventos cardiovasculares maiores, IC descompensada e IC refratária.

(Adaptado de Melo et al. ⁴⁷)

Apesar da ampliação das indicações de TRC (CF I,II), Lyons et al.,⁴⁸ em 2017, observaram uma diminuição (em valores absolutos de 16,1%) na indicação da TRC em pacientes com IC elegíveis para o procedimento (12.336 pacientes analisados). Isso se deve à importância dada atualmente à presença de BRE e duração QRS>150ms. O desafio é concentrar as indicações naqueles pacientes para os quais a TRC será de fato benéfica. Neste contexto, a busca de variáveis prognósticas de melhor resposta é fundamental.

1.6 Conceito de super-resposta à ressincronização cardíaca

Muitos pacientes candidatos à ressincronização cardíaca têm uma surpreendente resposta à TRC. Nestes casos, obtêm um extraordinário benefício clínico e prognóstico extremamente favorável em relação à evolução da IC. Os critérios de super-resposta não estão bem definidos na literatura. Na tabela 3 resumimos os principais parâmetros utilizados nos estudos de maior relevância sobre o tema. Foram explicitados a taxa de super-resposta de cada estudo em questão, bem como as principais variáveis prognósticas relacionadas.

Tabela 3. Resumo dos estudos que avaliaram os super-respondedores à TRC (Adaptado de Proclemer et al.⁵⁹)

Autor	Número /pacientes	CF(NYHA)	FEVE(%)	QRS(ms)	Definição de super-resposta	Super-respondedores(%)	Preditores de super-Resposta
Antonio ⁶⁰	87	III,IV	35	120	FEVE>45%, NYHA>I, VSFVE>15%	12	início IC<12 meses
Castellant ⁶¹	84	III,IV	35	140	FEVE>50%, NYHA I,II	13	cardiopatia não isquêmica/dilatada
Gasparini ⁶²	517	II-IV	35	120	NHYA<II, FEVE>50%	26	cardiopatia não isquêmica/dilatada, VDFVE<180ml, FEVE 30-35%
Castellant ⁶³	51	III,IV	35	140	FEVE>50%, NYHA I,II	22	Nenhum
Prospect ⁶⁴	286	III,IV	35	130	Redução >30% VSFVE NYHA>I, FEVE>50%	38	gênero feminino, NYHA, duração QRS
Reant ⁶⁵	186	II,IV	35	120	Redução>15% VSFVE	10	volume AE<55mm, strain longitudinal<12%
Rickard ⁶⁶	233	II-IV	40	120	Aumento >20% FEVE	14	BRE
Adelstein ⁶⁷	51	III,IV	35	—	FEVE>50%	29	VSFVE<48mm,DDFVE<58mm, IC início<24meses
Qing ⁶⁸	76	III,IV	35	—	Sem eventos clínicos no seguimento, FEVE>50%, NYHA>I, FEVE>50%, ausência de mortalidade 1 ano	21	DDFVE<68mm
Serdoz ⁶⁹	75	III,IV	35	—		17	cardiopatia não isquêmica/dilatada, QRS144-186, redução QRS>40ms
Madit-crt ⁷⁰	753	I,II	30	130	FEVE>14,5%	25	gênero feminino, cardiopatia não isquêmica/dilatada, BRE, IMC<30, aumento AE

IMC= Índice massa corpórea, BRE, Bloqueio de ramo esquerdo, IC, Insuficiência cardíaca, FEVE, Fração de ejeção ventricular, DDFVE, Diâmetro diastólico final de VE, VSFVE, Volume sistólico final do VE, VDFVE, Volume diastólico final do VE

Até o presente momento não existe um consenso sobre a definição de super-respondedor à TRC. A resposta geralmente é avaliada pela ecocardiografia através da medida do VSFVE e/ou FEVE entre 3 e 6 meses após o implante do ressincronizador cardíaco. Uma normalização absoluta da FEVE (>50%) ou uma melhora em > 30% no VSFVE foi sugerida como critério de super-resposta.^{20,61}

No estudo MADIT CRT, um aumento da FEVE de mais de 18% foi capaz de identificar pacientes com melhor prognóstico e por isso tem sido sugerido como um bom parâmetro de super-resposta à TRC.⁷¹ Em particular, uma sub-análise recente da população do MADIT CRT demonstrou uma melhora na FEVE de 29,5 +/- 3,2% para 40,5 +/- 5,9% em 12 meses como uma importante variável prognóstica ($p < 0,001$).⁷²

Alguns estudos sugerem o remodelamento reverso (redução >30% do VSFVE), mais do que a melhora na FEVE, como preditor de super-resposta.^{46,73} Provavelmente a melhor definição de super-resposta à TRC seria uma combinação de variáveis clínicas e ecocardiográficas. No entanto existe uma inconsistência entre a resposta clínica e ecocardiográfica a favor da resposta clínica, pois menos de 50% dos pacientes que experimentam um resposta clínica mostraram remodelamento reverso significativo.^{74,75}

Wassef et al., em 2012, na avaliação da taxa de super-resposta (redução >25% VSFVE) de uma série de 20 casos, com FEVE média de 27%, BRE com QRS médio de 164ms, fibrose média de 7,2%, mostraram um aumento na taxa de super-resposta quando o eletrodo de VE foi implantado fora de região de fibrose (pósterolateral). Surpreendentemente a extensão da fibrose não esteve associada à super-resposta.⁷⁶

Observa-se na tabela acima apresentada uma variação na taxa de super-resposta à TRC de 10 à 38% pelos diversos critérios clínicos e ecocardiográficos adotados. Nesta mesma tabela observamos que variáveis como gênero feminino, cardiopatia não isquêmica/dilatada, BRE, volume do átrio esquerdo (AE), volume sistólico final do VE (VSFVE), volume diástólico final do VE (VDFVE), diâmetro diástólico final do VE (DDFVE) estiveram associadas à super-resposta à TRC. Em um novo cenário de avanço na melhora da seleção dos candidatos à TRC (*guidelines* Europeus de 2013 e Americano de 2012)^{35,36} a taxa de super-resposta bem como possíveis variáveis prognósticas não são conhecidas.

1.7 Entendendo a importância dos super-respondedores

A TRC é considerada uma modalidade de tratamento consolidada para portadores de IC e dessincronia cardíaca, com melhora na qualidade de vida, diminuição no número de internações por IC e mortalidade geral. O impacto do benefício está diretamente relacionado com a magnitude da resposta à TRC; neste caso, destacamos a importância dos super-respondedores.

Ypenburg et al., em 2009, em seu trabalho com 302 pacientes submetidos à TRC, sendo 22% de super-respondedores (redução > 30% VSFVE), 35% respondedores, 21% não respondedores, 22% resposta negativa à TRC, observaram uma diminuição significativa da internação por IC (gráfico 2) e mortalidade (gráfico 3) por IC no grupo de super-respondedores quando comparado aos outros padrões de resposta.⁷³

Gráfico 2. Internação por IC relacionada a diferentes graus de resposta à TRC (Adaptado de Ypenburg et al.)⁷³

Gráfico 3. Mortalidade relacionada a diferentes graus de resposta à TRC (Adaptado de Ypenburg et al.)⁷³

Manne et al., em 2013, mostraram que a sobrevida geral em super-respondedores (FEVE > 50%) após a TRC é semelhante àquela encontrada na população em geral.⁷⁷ Heijden et al., em 2016, na análise de 171 pacientes super-respondedores à TRC utilizando como critério a redução de > 30% VSFVE, mostraram que a cada 5% de incremento na FEVE estaria associado a 1,37 vezes menos o risco de terapia apropriada associada ao cardiodesfibrilador (CDI) e a 1,3 vezes menos o risco de mortalidade geral. Observaram também a persistência do remodelamento reverso em 64% dos super-respondedores e em 15% dos respondedores em 62 meses de seguimento.⁷⁸

Vários outros estudos mostraram consistentemente que os super-respondedores têm um prognóstico mais favorável no seguimento.^{61,65,66,70,73,79} Esse fato corrobora a hipótese de que quanto maior o remodelamento reverso, menores a mortalidade geral e cardiovascular, e a probabilidade de estar livre de eventos relacionados à IC.^{46,80}

Com todos esses benefícios, abriu-se espaço para discussão em relação a um possível *downgrade* de TRC com CDI para TRC sem CDI em pacientes que

obtêm super-resposta. Será que os super-respondedores com a normalização da função ventricular ainda necessitam de CDI associado à TRC? O que se sabe até o momento é que de fato o número de arritmias malignas e terapias associadas ao CDI neste grupo têm uma redução significativa.^{81,82,83,84}

Com esses resultados e tendo em vista os avanços na melhor seleção de candidatos à TRC (*guideline* americano de 2012 e europeu 2103,^{35,36}) propusemos um estudo para avaliarmos a taxa de super-resposta à TRC neste novo cenário, em relação aos trabalhos prévios acima citados, bem como possíveis novas variáveis prognósticas relacionadas à super-resposta à ressincronização cardíaca.

2.1 Objetivo primário

Avaliação da taxa de super-resposta à terapia de ressincronização cardíaca na presença de bloqueio de ramo esquerdo com QRS > 150 ms e na ausência de fibrose na parede póstero-lateral do ventrículo esquerdo.

2.2 Objetivo secundário

Avaliação de possíveis variáveis prognósticas relacionadas à taxa de super-resposta à terapia de ressincronização cardíaca na presença de bloqueio de ramo esquerdo com QRS > 150 ms e na ausência de fibrose na parede póstero-lateral do ventrículo esquerdo.

3 Material e Métodos

3.1 Seleção de pacientes

Durante o período de fevereiro de 2015 a dezembro de 2016, 24 pacientes acompanhados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) foram selecionados para o implante de marcapasso ressinchronizador, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão abaixo explicitados.

3.1.1 Critérios de inclusão

- 1) Pacientes portadores de IC com FEVE<35% de etiologias isquêmica e dilatada idiopática
- 2) BRE com QRS > 150ms
- 3) Tratamento da IC otimizado
- 4) CF II,III,IV (ambulatorial)
- 5) Ritmo sinusal

3.1.2 Critérios de exclusão

- 1) Recusa do paciente
- 2) Infarto do miocárdio recente (< 6 meses)
- 3) Presença de fibrilação atrial
- 4) Pacientes portadores de próteses que interferem na avaliação da carga fibrótica pela RNM. (Ex: *stents*, válvulas metálicas)
- 5) Pacientes com clearance de creatinina <40ml/mim (contra-indicação para uso do gadolínio para avaliação de fibrose na RNM)
- 6) Presença de marcapasso cardíaco
- 7) Pacientes com IC em uso de drogas vasoativas
- 8) Presença de realce tardio na RNM em região póstero-lateral do VE

9) Comorbidades com perspectiva de vida < 12 meses

Os pacientes candidatos à TRC foram encaminhados ao ambulatório de marcapasso desta instituição pelos diversos ambulatórios correlatos quais sejam ambulatório de transplante cardíaco, ambulatório de miocardiopatias, ambulatório de coronariopatias. Os critérios adotados no serviço seguem as recomendações dos principais *guidelines* internacionais de ressincronização cardíaca.^{35,36}

Foram selecionados, de acordo com o protocolo deste estudo, pacientes portadores de insuficiência cardíaca, FEVE<35%, CF II,III,IV (ambulatorial), BRE com QRS de duração maior que 150ms e ausência de fibrose parede póstero-lateral do VE. Foram incluídos pacientes com IC isquêmica e não isquêmica. São considerados pacientes com IC isquêmica, os pacientes com relato de infarto prévio, os submetidos a angioplastia ou ponte safena/mamária, ou que apresentaram lesões coronárias na angiografia maiores que 50%.

Todos os 20 pacientes assinaram um termo de consentimento previamente aceito pelo Comitê de Ensino e Pesquisa desta Instituição, e foram informados sobre os riscos e benefícios da intervenção.

Durante o processo de seleção, quatro pacientes foram excluídos. Acidente vascular cerebral, morte súbita, obesidade mórbida associada a claustrofobia para a realização da RNM, e transplante cardíaco foram os motivos da exclusão. Segue abaixo o fluxograma do estudo.

Figura 5. Fluxograma do estudo (observacional, prospectivo).

3.2 Critério de super-resposta à TRC e possíveis variáveis prognósticas

Apesar de existirem vários parâmetros utilizados na avaliação da taxa de super-resposta à ressincronização cardíaca,⁴⁸⁻⁵⁸ utilizamos a redução de >30% VSFVE como critério de super-resposta à TRC.

Das possíveis variáveis prognósticas relacionadas à taxa de super-resposta à TRC⁶⁰⁻⁷⁰, a idade, o gênero, o teste de qualidade de vida Minnesota, parâmetros ecocardiográficos (AE, VSFVE, VDFVE, DDFVE, FEVE) e eletrocardiográficos (% de redução do QRS inicial) foram analisados.

O questionário de qualidade de vida Minnesota é composto por 21 questões sobre as dificuldades físicas, emocionais e itens relacionados a considerações financeiras e estilo de vida do portador de IC, cujo escore de cada pergunta varia entre 0 a 5, sendo que 0 corresponde a “sem limitações” e 5, a “limitação máxima”. O escore total pode variar de 0 a 105 pontos, sendo que o escore mais baixo representa uma melhor qualidade de vida, cujo ponto de corte que classifica como boa qualidade de vida são os escores de até 26 pontos, moderada qualidade 26-45 pontos e qualidade de vida ruim acima de 45 pontos.³⁷ Redução > 10 pontos é considerada como boa resposta à TRC.⁸⁵

3.3 Análise do eletrocardiograma

Todos os 20 pacientes foram submetidos ao ECG de 12 derivações para avaliação da morfologia e duração do QRS antes e após o implante ressincronizador. A medida da duração do QRS foi realizada do seu início ao ponto em que o complexo retorna à linha de base. Foi considerado o QRS de maior duração nas 12 derivações. Foram adotados os critérios de BRE clássico. Também foi considerado os critérios de BRE definido por Strauss²⁴. Analisou-se a duração do QRS pré e pós implante, bem como a porcentagem de redução do QRS final em relação ao inicial.

3.4 Análise do ecocardiograma

Todos os 20 pacientes realizaram o ecocardiograma pré (<1 mês) e após o implante (> 6 meses) do ressincronizador cardíaco. Foram feitas as medidas, antes e após a TRC, da FEVE, VSFVE, VDFVE, diâmetro AE, DDFVE de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE).⁸⁶ A realização do ecocardiograma, tendo em vista a padronização da análise pré e após o implante, foi sempre conduzida pelo mesmo médico com ampla experiência em ecocardiografia. O aparelho de ecocardiograma utilizado foi o modelo E9 da GE.

3.5 Análise da ressonância magnética do coração

Todos os 20 pacientes foram submetidos à RNM do coração, exame considerado seguro e não invasivo, para avaliação da FEVE, da carga fibrótica (%) e sua presença ou ausência na parede póstero-lateral do VE de acordo com as recomendações do consenso americano de ressonância magnética do coração.⁸⁷ Os exames foram realizados no aparelho de ressonância modelo Philips Ingenia 3,0 Tesla, por equipe de médicos do IDPC com ampla experiência na análise da RNM do coração.

3.6 Técnica cirúrgica, material utilizado, programação do ressincronizador cardíaco

Todos os 20 pacientes foram submetidos à técnica convencional de implante do marcapasso ressincronizador. O eletrodo do VE, sempre que possível, foi posicionado na parede póstero-lateral através do seio coronariano. Se necessário, uma mini-toracotomia lateral esquerda poderia ser realizada para implante do eletrodo de VE via epicárdica. A literatura atual aprova essas duas técnicas, bem como relata resultados semelhantes na taxa de resposta à ressincronização, estando essa última técnica associada a um período de internação ligeiramente superior.⁸⁸

As marcas dos dispositivos utilizados no implante foram as quatro disponibilizadas pela ANVISA no mercado brasileiro. Foram usados materiais das empresas Biotronik, Boston, Medtronic e Saint Jude. Dentre os selecionados, 25% dos pacientes tiveram o cardiodesfibrilador implantável associado ao ressincronizador cardíaco.

Ao completar um mês do implante, os 20 pacientes foram submetidos à primeira avaliação técnica do ressincronizador através de telemetria. Na telemetria, adotou-se o intervalo átrio-ventricular (IAV sense padrão 120ms). Certificou-se que a captura ventricular deveria estar >90% (idealmente >97%). Definiram-se os melhores intervalos de estimulação bi-ventricular (VV) para obtermos o melhor QRS (estreito)

de superfície (VE<VD entre -40 a 0ms).^{53,54} Além disso, nos certificamos, através do raio X de tórax, da posição correta dos eletrodos (pósterio-lateral do VE).

3.7 Seguimento

Todos os 20 pacientes completaram o seguimento de seis meses para avaliação final da taxa de super-resposta à TRC tendo seus dados disponíveis para uma avaliação final. Ficou disponível ao paciente o serviço de Pronto Atendimento do IDPC, bem como o Serviço de Marcapasso para a avaliação que fosse necessária durante o seguimento.

Foram apresentados na análise descritiva das variáveis quantitativas da população do estudo a média e o desvio padrão e das variáveis qualitativas, a tabela de frequência absoluta e relativa. Na avaliação de possível associação das variáveis qualitativas com a super-resposta foi utilizado o Teste de Fisher. Na avaliação de possível associação das variáveis quantitativas com a super-resposta foi utilizado o Teste Mann Whitney. O nível de significância adotado foi de 5% para determinar o comportamento estatístico entre os grupos comparados. Os dados foram analisados pelo programa de computação SPSS Versão 19 e R core.

Após seguimento médio de $237 \pm 44,8$ dias, os 20 pacientes tiveram seus dados analisados. A tabela 4 abaixo representa a descrição da população do estudo.

Tabela 4. Características da população do estudo

Variáveis	Média Desvio padrão
Idade/anos	58,20 $\pm$ 8,79
Gênero F/M	60%,40%
Etiologia	
IC Isquêmica	10%
IC dilatada idiopática	90%
Medicamento IC	
Beta Bloqueador	100%
IECA/BRA	95
Aldosterona	80%
CF NYHA	
CF II	75%
CF III	25%
Teste Qualidade Vida (Minnesota)	56,6 $\pm$ 18,8
Eletrocardiograma	
BRE	100%
BRE Strauss +	90%
Duração QRS (ms)	162,15 $\pm$ 7,86
Ecocardiograma	
FEVE (%)	28,15 $\pm$ 5,10
DDFVE	67,67 $\pm$ 12,37
VSFVE (ml)	154,3 $\pm$ 59,10
VDFVE (ml)	160,5 $\pm$ 69,87
Diâmetro AE (mm)	42,40 $\pm$ 4,63
Ressonância Cardíaca	
FEVE %	23,15% $\pm$ 5,81
Fibrose RNM (%)	1,97% $\pm$ 4,31

IC=insuficiência cardíaca; IECA=enzima conversora de angiotensina; BRA=bloqueador de receptor angiotensina; CF:Classe funcional; FEVE:Fração ejeção ventricular; VSFVE:Volume sistólico final do VE; VDFVE=volume diastólico final do VE; DDFVE:diâmetro diastólico final do VE; Eco: Ecocardiograma; RNM:Ressonância Magnética; AE: Átrio esquerdo

A taxa de super-resposta à TRC foi de 60% (gráfico 4), quando utilizamos os critérios de remodelamento ventricular (>30% de redução do VSFVE).

Gráfico 4 : Taxa de super-respondedores à TRC

A análise descritiva das variáveis FEVE, VDFVE, VSFVE, duração do QRS e do teste de qualidade de vida (Minnesota) dos 20 pacientes, antes e após a TRC, podem ser vistas respectivamente nos gráficos 5, 6, 7, 8 e 9 abaixo.

Na análise comparativa dessas variáveis antes e após a TRC, observou-se um aumento relativo de 48,52% na FEVE (gráfico 5), uma redução relativa de 35,13% no VDFVE (gráfico 6), uma redução relativa de 28,47% no VSFVE (gráfico 7), uma redução relativa de 20,17% na duração do QRS (gráfico 8) e uma redução relativa de 33,83% no teste de qualidade de vida Minnesota (gráfico 9).

Gráfico 5 : FEVE antes e após TRC **Gráfico 6: VDFVE antes e após TRC**

Gráfico 7: VSFVE antes e após TRC **Gráfico 8:** Duração do QRS antes e após TRC

Gráfico 9: Teste de Qualidade de Vida (Minnesota) antes e após TRC

Do total de pacientes com BRE>150ms, 90% preencheram os critérios de Strauss.²⁴ A melhora de mais de uma CF após TRC foi de 90%. A porcentagem de captura ventricular na avaliação pela telemetria foi em média de 98,5%. Os 20 pacientes tiveram o eletrodo de VE implantado em região pósterio-lateral do VE.

Na tabela 5 abaixo, encontra-se a análise das possíveis variáveis relacionadas à super-resposta (redução >30% VSFVE), bem como a sua significância estatística.

Tabela 5. Relação das possíveis variáveis preditoras de super-resposta à TRC

Variáveis	Redução >30% VSFVE	Redução <30% VSFVE	Valor p
Clínica			
Gênero M/F (Total 20)	4/8 (Total 12)	4/4 (total 8)	0,64
Idade (anos)	58,67±9,99	57,5±7,19	0,87
Teste Qualidade Vida (Minnesota)	55,50±16,54	67,50±19,63	0,20
Eletrocardiograma			
Redução QRS %	21,16±3,74	18,69±4,77	0,21
Ecocardiograma			
FEVE %	29,25±3,64	26,5±6,67	0,38
VSFVE (ml)	145,83±43,35	167,00±78,94	0,75
VDFVE (ml)	211,33±54,20	229,63±75,19	0,75
DDFVE	66,33±5,10	67,67±12,34	0,82
AE (mm)	41,58±3,87	43,63±5,65	0,45
Ressonância Cardíaca			
FEVE %	23,42±5,4	22,75±6,75	0,58
Fibrose %	1,61±2,58	2,5±6,27	0,69
Estimulação Ventricular			
Carga de Est. Vent. (%)	98,25±1,31	97,63±3,15	0,34

Na representação gráfica de algumas das variáveis da tabela 5, notamos que os super-respondedores apresentam uma variabilidade maior na melhora na FEVE (gráfico 10), na diminuição da DDFVE (gráfico 11), na redução do percentual da duração do QRS inicial (gráfico 12) e no melhor desempenho no teste de Minnesota (gráfico 13), muito embora não tenham atingido significância estatística quando comparados aos não super-respondedores.

Gráfico 10: Avaliação da FEVE inicial e a super-resposta à TRC **Gráfico 11:** Avaliação do DDFVE inicial e a super-resposta à TRC

Gráfico 12: Avaliação do percentual de redução do QRS inicial e a super-resposta a TRC

Gráfico 13: Avaliação do percentual de redução do teste de qualidade de vida (Minnesota) e a super-resposta à TRC

Em relação as complicações, tivemos cinco casos com limiares de estimulação ventricular cronicamente altos ($>2,5/0,4\text{mv}$), compensados com programação, um caso de estimulação frênica, um caso de dor escore >7 pontos pela escala numérica de avaliação, dois casos de eletrodos de VE implantados no epicárdio, e um caso de tamponamento cardíaco com diagnóstico no intra-operatório com desfecho favorável. Estas complicações não impediram a aplicação regular da TRC no grupo de estudo.

Neste estudo, baseado nos critérios contemporâneos de seleção à TRC, obtivemos uma taxa de super-resposta de 60%, diferente dos resultados até então apresentados, em que a taxa de super-resposta esteve entre 10 e 38%⁶⁰⁻⁷⁰. Ao contrário dos estudos clássicos de ressincronização, neste trabalho fez parte dos critérios de seleção a presença de BRE com QRS>150ms e com os critérios de Strauss²⁴ em 90% do pacientes. Adicionalmente, afastamos a presença de fibrose na parede pósterio-lateral do VE⁴⁸, e mantivemos em média a carga de estimulação bi-ventricular de 98,5±1,31%⁵⁵. Na avaliação do sucesso à TRC, esses aspectos mostraram-se decisivos para aumentar o número de super-respondedores na ressincronização cardíaca moderna^{65,66}.

A taxa de adesão ao tratamento medicamentoso da IC foi de 91,6% quando consideramos o uso da tríade BB, IECA/BRA e antagonista de aldosterona. Nos estudos COMPANION, CARE-HF, REVERSE, MADIT-CRT, RAFT encontramos uma média de 70,90% (96% se considerássemos o uso de BB, IECA/BRA).^{38,39} Contribui para isso o fato de que nossos pacientes eram seguidos conjuntamente com o grupo de miocardiopatias que reforçam a manutenção das medicações mesmo após a TRC.

Na seleção dos pacientes candidatos à TRC, incluímos somente o BRE>150ms como marcador da verdadeira dessincronia cardíaca, diferente da grande maioria dos estudos de ressincronização cardíaca, que incluíram o BRE com QRS>120ms e até 30% dos selecionados com distúrbio de condução não BRE^{38,39}. Duas meta-análises já avaliaram a importância do BRE com QRS acima de 150ms como variável prognóstica no sucesso à TRC.^{32,33} Kangs SH et al., em revisão sistemática associada a sua meta-análise publicada em 2015, concluíram que o benefício da TRC em termos de redução da mortalidade e da internação por IC estaria relacionada a pacientes com QRS >150ms, sendo QRS<130ms com potencial malefício.⁹⁰ Esse fato contribui para selecionarmos os verdadeiros portadores de dessincronia cardíaca para os quais a TRC será extremamente benéfica.

A técnica cirúrgica foi rigorosamente seguida, sendo colocado o eletrodo de VE na parede pósterio-lateral, via endocárdica ou epicárdica em todos os 20 pacientes. Esta etapa é fundamental, pois é nesta região que se encontra o atraso

na condução causada pelo BRE.⁴⁷ Sabemos que o eletrodo implantado fora dessa região poderá estar associado a um pior prognóstico⁴⁷. Além disso, excluimos a presença de fibrose no local do implante eletrodo VE. Bleeker et al., em 2006, mostraram que a fibrose >50% desse segmento (lateral, póstero-lateral) estaria associada a menor taxa de resposta à ressincronização cardíaca.⁴⁸ Daoulah A et al., em revisão sistemática realizada em 2015, observaram que a presença de fibrose significativa na parede póstero-lateral do VE estaria relacionada a uma redução de 46% pelos critérios ecocardiográficos e 67% pelos critérios clínicos à TRC.⁴⁹

A correta programação do ressincronizador garantiu a captura ventricular necessária para otimização da resposta à TRC. O ajuste do intervalo AV e VV foi realizado para garantir o máximo de captura do VE bem como o maior estreitamento do QRS de superfície (associado à super-resposta à TRC).⁹¹ Otimizamos os parâmetros da programação do ressincronizador segundo as melhores evidências^{53,54,55}. Na grande maioria dos estudos de TRC muitas vezes os dados relacionados ao local do implante do eletrodo de VE, bem como a porcentagem de captura ventricular, não são explicitados.

Sabemos que a taxa de super-resposta à TRC pelos estudos prévios está entre 10 e 38% dos pacientes elegíveis à TRC.⁶⁰⁻⁷⁰ Utilizando os critérios ecocardiográficos na análise da super-resposta à TRC (redução VSFVE>30%), obtivemos uma taxa de 60% de super-respondedores. Vaillant et al., em seu trabalho intitulado “Resolução da cardiopatia elétrica após a TRC”, selecionaram, dentre 375 pacientes, oito pacientes com BRE (QRS 120-160ms) há mais de 5 anos, com FEVE inicial >50%, que evoluíram com IC de etiologia elétrica, FEVE<40% no seguimento.⁹¹ Dos oito pacientes, seis obtiveram super-resposta (FEVE>45% e melhora de mais 1 CF da NYHA em 12 meses). Isso corresponde a uma taxa de 75% de super-resposta à TRC. Apesar de utilizarmos critérios diferentes de super-resposta (redução VSVFE >30%) e considerarmos o BRE como um componente que poderia ter causado (cardiopatia elétrica primária) ou agravado a IC, obtivemos resultados semelhantes.

Na tentativa de buscar possíveis variáveis associadas a esse aumento na taxa de super-resposta (FEVE, VDFVE, VSFVE, DDFVE, % de fibrose) quando já presente o BRE>150ms e excluído a presença de fibrose na parede póstero-lateral VE, não obtivemos uma associação significativa entre essas variáveis analisadas.

Isso pode sugerir que, utilizando as atuais indicações consideradas classe I de ressincronização cardíaca (FEVE<35%, BRE>150ms),^{35,36} associadas ao BRE definido por Strauss²⁴, ausência de fibrose na parede pósterio-lateral VE^{48,49} e grau de captura ventricular >97%⁵⁴, essas variáveis iniciais passam a não ser mais consideradas preditoras de super-resposta à TRC.

Van Bommel et al., em 2009, na análise de 38% de super-respondedores (redução >30% VSFVE, a mesma deste estudo), observaram que o gênero feminino, a duração QRS e a etiologia não isquêmica foram as variáveis prognósticas de super-resposta.⁶⁴ Utilizaram como critério de inclusão pacientes com QRS>130ms independentemente do tipo de bloqueio. Não obtivemos os mesmos resultados pois incluímos em nossa seleção somente BRE>150ms (variação de 150-180ms), variável mais associada à super-resposta.^{38,39}

Hsu et al., em 2012, observaram que em pacientes com insuficiência cardíaca (CFI e II), o gênero feminino, cardiopatia não isquêmica, o BRE, QRS > 150ms, IMC < 30 kg/m² e reduzido tamanho do AE foram preditores de super-resposta (critério utilizado foi > 14,5% FEVE).⁷⁰ Em nosso estudo, baseado nas atuais evidências de indicação Classe I, o BRE>150ms já fez parte do critério de inclusão. Talvez seja essa a grande variável prognóstica associada à super-resposta à TRC, já que não obtivemos diferença (utilizamos critério diferente; redução >30% VSFVE) quando levamos em consideração o gênero e tamanho do átrio esquerdo. Não consideramos na avaliação a etiologia da IC como variável preditora em nosso estudo, pois apenas 10% dos nossos pacientes tinham IC isquêmica.

O gênero feminino é uma das variáveis relacionada à taxa de super-resposta, talvez por estar mais conexo à etiologia não isquêmica e ao verdadeiro BRE.⁹³ Mulheres com BRE <150ms tendem a responder à TRC enquanto homens, não.^{94,95,96} Varma et al., em 2017⁹⁷, avaliaram a diferença de resposta à TRC entre os gêneros analisando a duração QRS. Mulheres com BRE e QRS>180ms e homens com QRS>200ms tendem a diminuir a resposta à ressincronização cardíaca. Acreditamos não ter achado essa diferença entre os gêneros na avaliação da taxa de super-resposta à TRC pois a duração do BRE em nosso estudo variou entre 150-180ms e nesta faixa, pelo exposto acima, parece não haver diferença entre os gêneros.

Uma das possíveis limitações de nosso estudo seria o tamanho de nossa amostra. Apesar de não termos obtido significância estatística entre as variáveis

analisadas, observando a significância clínica entre os dois grupos (super-respondedores ou não), não encontramos diferença clinicamente relevante entre as variáveis preditoras analisadas. Isso pode significar, do ponto de vista da análise estatística, que a nossa amostra provavelmente representa os resultados encontrados.

A tentativa de correlacionar a porcentagem (%) de fibrose à taxa de resposta à ressincronização é recente. O limite de corte utilizado para separar respondedores ou não à TRC variou de 15 a 35% da carga fibrótica total.^{51,52,98} Em nosso estudo, sua análise ficou prejudicada pela baixa porcentagem de fibrose entre os grupos comparados (outra limitação de nosso estudo). A porcentagem (%) de fibrose variou de 0 a 18% com uma média de 1,96%. Wassef et al., em 2012, na avaliação da taxa de super-resposta (redução >25% VSFVE) em uma série de 20 casos, com FEVE média de 27%, BRE com QRS médio de 164ms, % fibrose com média de 17,2%, mostraram um aumento na taxa de super-resposta quando o eletrodo de VE foi implantado fora da região de fibrose (pósterio-lateral). Surpreendentemente a extensão da fibrose não esteve associada à super-resposta (média mais alta do que nosso estudo, de 17,2%).⁷⁶

Acrescentamos como mais uma limitação de nosso estudo o número reduzido de portadores de IC isquêmica (10%). A cardiopatia dilatada não isquêmica tem maior probabilidade de estar associada à cardiopatia primária elétrica (BRE) do que a isquêmica (já que tem uma etiologia definida). Nesse sentido e de acordo com Martens et al. (2017), o remodelamento reverso associado à etiologia isquêmica deverá ser menor. Mas em nosso estudo isso não pode ser avaliado. Curiosamente, Martens et al. observaram que uma melhora discreta no remodelamento reverso nos pacientes com cardiopatia isquêmica já traria bons resultados clínicos em um ano. Já nos portadores de cardiopatia não isquêmica / dilatada esses mesmos resultados apareceram com melhora mais acentuada do remodelamento reverso.⁹⁹

Neste estudo a taxa de super-resposta à ressincronização cardíaca foi de 60%, claramente acima da taxa relatada na maioria dos estudos, nos quais, com raras exceções, não ultrapassa de 38%. A análise detalhada destes pacientes mostrou que este resultado diferenciado se deve ao fato de que, diferente dos estudos anteriores de ressincronização cardíaca, utilizamos na seleção dos candidatos somente portadores de BRE com duração do QRS>150ms e com critério de BRE segundo Strauss em sua grande maioria, agregamos a ressonância

magnética do coração para afastar a presença de fibrose na parede póstero-lateral do VE e buscamos manter a carga de estimulação bi-ventricular média de 98,5%.

Incrementando esses aspectos nas atuais indicações consideradas classe I pelos *guidelines* americano de 2012 e europeu de 2013, em nossa série de casos, aumentamos a taxa de super-respondedores à TRC. Neste novo contexto, nenhuma outra variável analisada esteve associada à taxa de super-resposta como demonstrada em trabalhos anteriores. A análise cuidadosa destes casos é fundamental, pois através deles podemos aprimorar a indicação e a técnica da TRC, melhorando assim o custo-efetividade dessa modalidade de tratamento para insuficiência cardíaca, bem como os desfechos clínicos relevantes.

7 Conclusão

Neste estudo, a presença de BRE com duração do QRS > 150ms e padrão eletrocardiográfico predominantemente de Strauss associado a ausência de fibrose na parede pósterio-lateral do VE definido pela ressonância magnética do coração esteve associado ao aumento da taxa de super-resposta à terapia de ressincronização cardíaca quando comparados aos estudos anteriores. Novos estudos randomizados, controlados e multicêntricos devem ser realizados para confirmar esses achados.

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
2. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:30-41.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6-e245.
4. Rich MW. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. *J Gerontol A*. 2001;56:88-96.
5. Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet*. 2003;362:147-58.
6. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79 (supl 4):1-30.
7. Batlouni M, Freitas EV de, Savioli Neto F. Insuficiência cardíaca no idoso. In: Freitas EV de, Py L, Cançado FAX, Doll J, Gorzoni ML. Tratado de geriatria e gerontologia, 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006. p. 480-999
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.

9. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539.
10. Linde C, Ellenbogen K, Mcalister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): Clinical trial, guidelines, and target populations. *Heart Rhythm.* 2012;9:S3-S13.
11. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1173–84.
12. Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 years of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1047-58.
13. Gottipaty VK, Krelis SP, Lu F, Spencer EP, Shusterman V, Weiss R, et al. The VEST investigators. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:145A.
14. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:696-710.
15. Pachón M JC, Pachón M EI, Pachón M Juan C, Vargas RNA. Ventricular Pacemaker Syndrome. Abstract presented in 2001 Europace Congress, Nice, France.
16. 57º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Síndrome "Ventricular" do Marcapasso. Entendendo um antigo problema. 2002 - Pachón e cols.

-
17. Pachón MJC, Pachón M Juan C, Pachón MEI, Vargas RNS. "Síndrome do QRS largo e síndrome ventricular do marcapasso: uma nova fase da estimulação cardíaca artificial". In: Melo CS. Temas de marcapasso. 3ª ed. São Paulo: Casa Editorial Lemos; 2007.
 18. Mateos JCP, Mateos EIP, Mateos JCP, Vargas RNA. Síndrome ventricular do marca-passo e síndrome do qrs larg. Mateos P. In: Marcapassos, desfibriladores ressincronizadores cardíacos – noções fundamentais para o clínico. In. Editora Atheneu – 1ª edição – São Paulo – 2014. P.197-208
 19. Mitsui T, Hori M, Suma K, et al. The "pacemaking syndrome." In: Jacobs JE, ed. Proceedings of the 8th Annual International Conference on Medical and Biological Engineering. Chicago, IL: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 1969;29-3.
 20. 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 leftventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *Europace*. 2005;7:604 -10.
 21. Steffel J, Ruschitzka F. Superresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2014;130:87-90.
 22. Prinzen FW, Vernooy K, De Boeck BW, Delhaas T. Mechano-energetics of the asynchronous and resynchronized heart. *Heart Fail Ver*. 2011;16: 215-24.
 23. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part III: Intraventricular Conduction Disturbances, A Scientific Statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart

- Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:976-81.
24. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2011;107:927–34.
25. Leclercq C, Kass D. Retiming the failing heart: Principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:194-201.
26. Yu CM, Chau E, Sanderson J, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneous delaying regional contraction after bi-ventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. 2002;105:438-45.
27. Curry C, Nelson G, Wyman B, Declerck J, Talbot M, Berger RD, et al. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000;101:E2.
28. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by qrs morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123:1061–1072.
29. Sundaram V, Sahadevan J, Waldo AL, Stukenborg GJ, Reddy YNV, Asirvatham SJ, et al. Implantable cardioverter-defibrillators with versus without resynchronization therapy in patients with a qrs duration >180 ms. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2026-36.
30. Yancy CW, McMurray JV. for selecting patients for CRT. *N Engl J Med*. 2013; 369:1463-64.

-
31. Chung E, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117:2608-16.
 32. Miyazaki C, Redfield MM, Powell BD, Lin GM, Herges RM, Hodge DO, et al. Dyssynchrony indices to predict response to cardiac resynchronization therapy: A comprehensive prospective single-center study. *Circ Heart Fail*. 2010;3:565-73.
 33. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J. 3rd Novel speckletracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113:960-68.
 34. Lim P, Buakhamsri A, Popovic ZB, Greenberg NL, Patel D, Thomas JD, et al. Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging: A new marker of response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2008;118:1130-7.
 35. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-329.
 36. Prinzen FW, Vernooy K, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy. *Circulation*. 2013;128:2407-18.
 37. Behlouli H, Feldman DE, Ducharme A, Frenette M, Giannetti N, Grondin F, et al. Identifying relative cutoff scores with neural networks for interpretation of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:6242-6.

-
38. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2011;171:1454-6.
 39. Stravos S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and qrs duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23; 2:163-168.
 40. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:1985-90.
 41. Gold MR, Daubert C, Abraham WT, Ghio S, St. John Sutton M, Hudnall JH, et al. The impact of reverse ventricular remodeling on long-term survival in mildly symptomatic heart failure patients receiving cardiac resynchronization therapy: results from the REVERSE study. *Heart Rhythm*. 2015;12: 524–30.
 42. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation*. 2000;101:378-84.
 43. Sutton MST, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moyé LA, Dagenais GR, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994;89:68-75.
 44. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*. 1996;94:2807-16.
 45. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular

- remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:392–406.
46. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112:1580–6.
47. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011;123:1159-66.
48. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113:969–76.
49. Daoulah A, Alsheikh-Ali AA, Al-Faifi SM, Ocheltree SR, Haq E, Asrar FM et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with postero-lateral scar by cardiac magnetic resonance: A systematic review and meta-analysis. *J Electrocardiol*. 2015 ;48:783-90.
50. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, Kaandorp TA, de Roos A, Schalij MJ, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99:657–60.
51. Marsan NA, Westenberg JJ, Ypenburg C, van Bommel RJ, Roes S, Delgado V, et al. Magnetic resonance imaging and response to cardiac resynchronization therapy: relative merits of left ventricular dyssynchrony and scar tissue. *Eur Heart J*. 2009;30:2360-7.

-
52. White JA, Yee R, Yuan X, Krahn A, Skanes A, Parker M, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1953-60.
 53. Brenyo A, Kutyifa V, Moss AJ, Mathias A, Barsheshet A, Pouleur AC, et al. Atrioventricular delay programming and the benefit of cardiac resynchronization therapy in MADIT-CRT. *Heart Rhythm*. 2013;10:1136-43.
 54. Bogaard MD, Meine M, Tuinenburg A, Maskara B, Loh P, Doevendans PA, et al. Cardiac resynchronization therapy beyond nominal settings: Who needs individual programming of the atrioventricular and interventricular delay? *Europace*. 2012;14:1746-53.
 55. Ruwald AC, Kutyifa V, Ruwald MH, Solomon S, Daubert JP, Jons C, et al. The association between biventricular pacing and cardiac resynchronization therapy-defibrillator efficacy when compared with implantable cardioverter defibrillator on outcomes and reverse remodeling. *Eur Heart J*. 2015;36:440-48.
 56. Van Hemel NM, Scheffer M. Cardiac resynchronization therapy in daily practice and loss of confidence in predictive techniques to response. *Neth Heart J*. 2009;17:4-5.
 57. Melo CS, Silva Júnior LM, Vazquez BP, Oliveira JC, Salerno HD, Lage JS. Evidências atuais para indicação da terapia de ressincronização. *Rev Lat-Am Marcapasso Arritm*. 2013;26:151-61.
 58. Lyons KJ, Ezekowitz JA, Liang L, Heidenreich PA, Yancy CW, DeVore AD, et al. Impact of current versus previous cardiac resynchronization therapy guidelines on the proportion of patients with heart failure eligible for therapy. *JACC Heart Fail*. 2017;5:388-92.

-
59. Proclemer A, Muser D, Facchin D. What we can learn from super-responders. *Heart Failure Clin.* 2017;13:225–32.
 60. Antonio N, Teixeira R, Coelho L, Lourenço C, Monteiro P, Ventura M, et al. Identification of “superresponders” to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace.* 2009;11: 343–9.
 61. Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V, Etienne Y, Blanc JJ. Cardiac resynchronization therapy: “nonresponders” and “hyperresponders.” *Heart Rhythm.* 2008;5:193–7.
 62. Gasparini M, Regoli F, Ceriotti C, Galimberti P, Bragato R, De Vita S, et al. Remission of left ventricular systolic dysfunction and of heart failure symptoms after cardiac resynchronization therapy: temporal pattern and clinical predictors. *Am Heart J.* 2008;155:507–14.
 63. 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;11:350 –5.
 64. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi G, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J.* 2009;30:2470 –7.
 65. Reant P, Zaroui A, Donal E, Mignot UM, Bordachar P, Deplagne UM, et al. Identification and characterization of super-responders after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2010;105:1327–35.
 66. Rickard J, Kumbhani DJ, Popovic Z, Verhaert D, Manne M, Sraow D, et al. Characterization of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2010;7:885–9.

-
67. Adelstein E, Schwartzman D, Gorcsan J, Saba S. Predicting hyperresponse among pacemaker-dependent nonischemic cardiomyopathy patients upgraded to cardiac resynchronization. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:905–11.
 68. Qing Q, Ding LG, Hua W, Chen KP, Wang FZ, Zhang S. Potential predictors of non-response and super-response to cardiac resynchronization therapy. *Chin Med J.* 2011; 124:1338 – 441.
 69. Serdoz LV, Daleffe E, Merlo M, Zecchin H, Barbati L, Pecora D, et al. Predictors for restoration of normal left ventricular function in response to cardiac resynchronization therapy measured at time of implantation. *Am J Cardiol.* 2011; 108:75–80.
 70. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of superresponse to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome, the MADIT-CRT study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:2366–73.
 71. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361:1329–38.
 72. Ruwald MH, Solomon SD, Foster E, Kutiyifa V, Ruwald AC, Sherazi S, et al. Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADITCRT) trial. *Circulation.* 2014;130:2278–86.
 73. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJW, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, et al. 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;53:483–90.
74. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, van der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;97:260–3.
75. Van Bommel RJ, Bax JJ, Fung JW, van der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J*. 2009;30:2470–7.
76. Wassef A, Yee R, Wong J, Scholl D, Gula L, McCarty D, et al. A case series examination of twenty “super responders” to cardiac resynchronization therapy. *Canadian J Cardiology*. 2012; 28:S265-S266.
77. Manne M, Rickard J, Varma N, Chung Mk, Tchou P. Normalization of left ventricular ejection fraction after cardiac resynchronization therapy also normalizes survival. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:970–7.
78. Heijden AC, Thijssen Uh, Borleffs C, Wolterbeek R, Schalij M, Erven L. Long-Term echocardiographic outcome in super-responders to cardiac resynchronization therapy and the association with mortality and defibrillator therapy. *Am J Cardiology*. 2016;118:1217-224.
79. Steffel J, Milosevic G, Hurlimann A, Krasniqi N, Namdar M, Ruschitzka F, et al. Characteristics and long-term outcome of echocardiographic super-responders to cardiac resynchronisation therapy: ‘real world’ experience from a single tertiary care center. *Heart*. 2011;97:1668–74.
80. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006;27:1928–32.

-
81. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, Solomon SD, Al-Ahmad A, McNitt S, et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADITCRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2416–23. 16.
 82. Shahrzad S, Soleiman NK, Taban S, Alizadeh A, Aslani A, Tavoosi A, et al. The effect of left ventricular (LV) remodeling on ventricular arrhythmia in cardiac resynchronization therapy (CRT-D) patients (antiarrhythmic effect of CRT). *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:592–7.
 83. Gold MR, Linde C, Abraham WT, Gardiwal A, Daubert JC. The impact of cardiac resynchronization therapy on the incidence of ventricular arrhythmias in mild heart failure. *Heart Rhythm*. 2011;5:679–84.
 84. van Boven N, Bogaard K, Ruiter J, Kimman G, Theuns D, Kardys I, et al. Functional response to cardiac resynchronization therapy is associated with improved clinical outcome and absence of appropriate shocks. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24: 316–22.
 85. Tracy CM, Darbar D, Dunbar SB, Ferguson TB, Karasik PE, Marine JE, et al. 2012 Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1297-1313.
 86. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.

-
87. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121:2462-508.
 88. Chen L, Fu H, Pretorius VG, Yang D, Wiste HJ, Yuan H, et al. Clinical outcomes of cardiac resynchronization with epicardial left ventricular lead. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;10:1201-9.
 89. Tian Y, Zhang P, Li X, Gao Y, Zhu T, Wang L, et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2013;10:1499-506.
 90. Kang SH, Oh IY, Kang DY, Cha MJ, Cho Y, Choi EK, et al. Cardiac Resynchronization Therapy and QRS Duration: Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *J Korean Med Sci*. 2015; 30: 24–33.
 91. Cvijić IM, Žižek D, Antolič B, Zupan I. Electrocardiographic parameters predict super-response in cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol*. 2015; 48:593-600.
 92. Vaillant C, Martins RP, Donal E, Leclercq C, Thébault C, Behar N, et al. Resolution of left bundle branch block induced cardiomyopathy by cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1089-95.
 93. Varma N, Mittal S, Prillinger JB, Snell J, Dalal N, Piccini JP. Survival in women versus men following implantation of pacemakers, defibrillators, and cardiac resynchronization therapy devices in a large, nationwide cohort. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6:pil: e005031.
 94. Varma N, Manne M, Nguyen D, He J, Niebauer M, Tchou P. Probability and magnitude of response to cardiac resynchronization therapy according to

- QRS duration and gender in non-ischemic cardiomyopathy and LBBB. *Heart Rhythm*. 2014;11:1139–47.
95. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Caños DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1340–8.
96. Zusterzeel R, Curtis JP, Canos DA, Sanders WE, Selzman KA, Piña IL, et al. Sex-specific mortality risk by QRS morphology and duration in patients receiving CRT: results from the NCDR. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:887–94.
97. Varma N, Lappe J, He J, Niebauer M, Manne N, Tchou P. Sex-specific response to cardiac resynchronization therapy effect of left ventricular size and qrs duration in left bundle branch block JACC: Clinical Electrophysiology. 2017;8:844-53.
98. Chalil S, Foley PW, Muyhaldeen SA, Patel KC, Yousef ZR, Smith RE, et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace*. 2007;9:1031–37.
99. Martens P, Nijst P, Verbrugge F, Dupont M, Mullens W. Profound differences in prognostic impact of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy relate to heart failure etiology. *Heart Rhythm*. 2018; 15: 130–6.