

**INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**

**BRUNA GOMES DE MEDEIROS**

**Análise do sincronismo cardíaco pela cintilografia miocárdica em portadores  
de terapia de ressincronização cardíaca.**

São Paulo – SP  
2020

BRUNA GOMES DE MEDEIROS

**Análise do sincronismo cardíaco pela cintilografia miocárdica em portadores de terapia de ressincronização cardíaca.**

Trabalho apresentado ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

**Orientadora:** Profa. Dra. Paola Emanuela Poggio Smanio

São Paulo – SP  
2020

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Medeiros, Bruna Gomes de

Análise do sincronismo cardíaco pela cintilografia miocárdica em portadores de terapia de ressincronização cardíaca / Bruna Gomes de Medeiros – São Paulo, 2020.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientadora: Profa. Dra. Paola Emanuela Poggio Smanio

Descritores: 1. Terapia de Ressincronização. 2. Imagem de Perfusão Miocárdica. 3. Insuficiência Cardíaca.

NOME: DE MEDEIROS, BRUNA GOMES

TÍTULO: Análise do sincronismo cardíaco pela cintilografia miocárdica em portadores de terapia de ressincronização cardíaca.

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção de título de Mestre em Ciências. Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular. Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

Aprovada em:

Banca examinadora

Prof.(a). Dr(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.(a). Dr(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.(a). Dr(a): \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

“A tudo dai graças”.

Aos meus pais, meus exemplos de luta, por terem me ensinado, muitas vezes sem sequer notar, as coisas mais valiosas que aprendi na vida.

Aos meus irmãos, pela calma e leveza de saber que é tudo “melhor juntos”.

Ao Manoel, companheiro de jornada, por dividir verdadeiramente as angústias, incertezas, alegrias e vitórias da vida comigo.

Aos demais familiares e amigos, por terem sido fonte de apoio e amor.

À Dra Paola Smanio, minha orientadora, pela paciência, compreensão e ensinamentos passados a mim de maneira tão gentil.

Ao Dr Dalmo Moreira e Dr Paulo de Tarcio, pela atenciosa colaboração com este trabalho.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, por ter me proporcionado uma formação de excelência e alimentado meu amor pelo cuidar.

E por tanto a agradecer, agradeço à Deus.

## **NORMATIZAÇÃO ADOTADA**

Esta dissertação 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.

## RESUMO

De Medeiros, B. G. Análise do sincronismo cardíaco pela cintilografia miocárdica em portadores de terapia de ressincronização cardíaca. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2020.

O tratamento da insuficiência cardíaca sofreu grandes avanços terapêuticos nas últimas décadas, dentre eles, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), estratégia capaz de reduzir sintomas, internação e mortalidade, além de melhorar a capacidade funcional e qualidade de vida. Sabe-se que, atualmente, até 30% dos pacientes submetidos à TRC não apresentam resposta satisfatória. O objetivo do presente estudo foi avaliar a presença de melhora no sincronismo mecânico do ventrículo esquerdo em portadores de TRC, através do software Synctool utilizado na técnica de cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), bem como relacionar os dados obtidos com melhora clínica, definida por redução de pelo menos 1 classe funcional pela classificação da New York Heart Association e redução de pelo menos 5 pontos no *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)*, e ainda relacionar com demais variáveis epidemiológicas, clínicas, cintilográficas e eletrocardiográficas. 31 pacientes portadores de TRC foram submetidos à realização de CPM e eletrocardiograma em 2 diferentes momentos: TRC ligada e desligada. Os dados cintilográficos sofreram análise do dissincronismo cardíaco pelo Software SyncTool. Também fora aplicado questionário sobre a qualidade de vida e coletados dados clínicos acerca dos períodos antes e após implante do dispositivo cardíaco. Como resultados, pode-se notar que houve melhora no sincronismo com redução da banda de histograma (H) ( $215,6 \pm 74,7^\circ$  vs.  $149,9 \pm 67,9^\circ$ ;  $p < 0,001$ ) e do desvio padrão de fase (DP) ( $65,3 \pm 21,7^\circ$  vs.  $53,1 \pm 22,7^\circ$ ;  $p < 0,001$ ), após a TRC ser ligada. Os pacientes que apresentaram melhora da sincronia tiveram maior frequência de melhora clínica ( $p = 0,026$ ) e obtiveram menores valores de volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VE) ( $204,4 \pm 100,4$  ml vs.  $304,3 \pm 77,2$  ml;  $p = 0,028$ ) e de volume sistólico final do VE ( $120,2 \pm 88,8$  ml vs.  $197,5 \pm 51,6$  ml;  $p = 0,026$ ). Quando examinada a melhora clínica, 23 (74,1%) pacientes foram tidos como respondedores e 8 (25,9%) como não respondedores. Os respondedores apresentaram aumento significativo da fração de ejeção do VE ( $38,4 \pm 14,1$  vs.  $47,9 \pm 15,3$ ;  $p < 0,001$ ). Os não-respondedores tiveram maior média de acometimento miocárdico por fibrose

( $12,9 \pm 5,5\%$  vs.  $5,7 \pm 8,4\%$ ;  $p = 0,033$ ); ao passo que, apresentaram menor percentual de localização da região de última ativação mecânica nas paredes lateral e ínfero-lateral ( $12,5\%$  vs.  $56,5\%$ ;  $p = 0,045$ ). Com os resultados obtidos, pode-se concluir que, no grupo estudado, a terapia de ressincronização cardíaca mostrou-se capaz de melhorar o sincronismo mecânico do ventrículo esquerdo. Conclui-se também que a melhora da sincronia mecânica está significativamente associada à melhora clínica e a um marcante remodelamento reverso; e que presença de fibrose e a última região de ativação mecânica localizada em parede lateral e ínfero-lateral são fatores preditores de resposta à TRC.

Palavras-chaves: Terapia de ressincronização cardíaca. Imagem de perfusão miocárdica. Insuficiência cardíaca.

## ABSTRACT

De Medeiros, B. G. Cardiac Synchronism assessment by myocardial perfusion imaging in patients with cardiac resynchronization therapy. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2020.

The treatment of heart failure had great therapeutic advances in the last decades, including cardiac resynchronization therapy (CRT), a new strategy able to reducing symptoms, hospitalization and mortality, as well as improving functional capacity and quality of life. It's known that currently, up to 30% of patients submitted to implantation of the device do not answer satisfactorily. The objective of this study was to evaluate the presence of improvement in left ventricular mechanical synchronism in patients with CRT, by SyncTool Software derived from rest gated-SPECT myocardial perfusion images, and to relate the data obtained with clinical improvement, defined by a reduction of at least 1 functional class, according to New York Heart Association classification, and a reduction of at least 5 points in the Minnessota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), and also relate to other epidemiological and clinical variables, as well as, to eletrocardiogram and gated-SPECT parameters. 31 patients with CRT were submitted to gated-SPECT and electrocardiogram at 2 different times: CRT on and off. Gated-SPECT data were analyzed for cardiac dyssynchronism by the SyncTool software. A quality of life questionnaire and clinical data were collected about the periods before and after implantation of the cardiac device. As a result, there was an improvement in synchronism with histogram bandwidth reduction ( $215.6 \pm 74.7^\circ$  vs.  $149.9 \pm 67.9^\circ$ ;  $p < 0.001$ ) and phase standard deviation reduction ( $65.3 \pm 21.7^\circ$  vs.  $53.1 \pm 22.7^\circ$ ;  $p < 0.001$ ), after CRT is turned on. Patients who improved synchronism had a higher frequency of clinical improvement ( $p = 0.026$ ) and obtained lower values of left ventricular (LV) end-diastolic volume ( $204.4 \pm 100.4$  ml vs.  $304.3 \pm 77.2$  ml;  $p = 0.028$ ) and LV end systolic volume ( $120.2 \pm 88.8$  ml vs.  $197.5 \pm 51.6$  ml;  $p = 0.026$ ). When clinical improvement was examined, 23 (74.1%) patients were considered as responders and 8 (25.9%) as non-responders. The responders showed a significant increase in the LV ejection fraction ( $38.4 \pm 14.1$  vs.  $47.9 \pm 15.3$ ;  $p < 0.001$ ). Non-responders had a higher mean of myocardial fibrosis ( $12.9 \pm 5.5\%$  vs.  $5.7 \pm 8.4\%$ ;  $p = 0.033$ ); and a lower percentage of localization of the region of last mechanical

activation at lateral and inferolateral walls (12.5% vs. 56.5%;  $p = 0.045$ ). With the results obtained, it can be concluded that, in the studied group, the cardiac resynchronization therapy was able to improve the left ventricular mechanical synchronism. It's also concluded that the improvement of mechanical synchronism is significantly associated with clinical improvement and a marked reverse remodeling; and that the presence of fibrosis and the last region of mechanical activation located on the lateral and inferolateral walls are predictors of response to CRT.

Keywords: Cardiac resynchronization therapy. Myocardial perfusion imaging. Heart failure.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Fluxograma do uso da análise de fases para avaliação do dissincronismo..... 25
- Figura 2** – Análise da distribuição de fases nas imagens de cintilografia de perfusão miocárdica em repouso sob forma de mapa polar e histograma de fases ..... 26
- Figura 3** – Demonstração de parâmetros utilizados para mensuração do dissincronismo mecânico ..... 32
- Figura 4** – Exemplo de paciente com melhora do dissincronismo após ativação da terapia de ressincronização cardíaca ..... 48
- Figura 5** – Exemplo de paciente com ausência de melhora do dissincronismo após ativação da terapia de ressincronização cardíaca ..... 49
- Figura 6** – Avaliação do dissincronismo em pacientes com terapia de ressincronização cardíaca desligada ..... 51

## LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

<b>Tabela 1</b> – Descrição das características clínicas basais de todos os pacientes .....	35
<b>Tabela 2</b> – Descrição dos achados eletrocardiográficos e cintilográficos com a terapia de ressincronização cardíaca desligada.....	36
<b>Tabela 3</b> – Comparação dos achados eletrocardiográficos e cintilográficos com a terapia de ressincronização cardíaca desligada e ligada .....	37
<b>Tabela 4</b> – Comparação das variáveis clínicas antes e após a terapia de ressincronização cardíaca.....	38
<b>Tabela 5</b> – Descrição da melhora clínica e achados cintilográficos de volumes sistólico e diastólico finais e função ventricular esquerda segundo a melhora da sincronia ventricular esquerda.....	38
<b>Tabela 6</b> – Descrição dos achados eletrocardiográficos e cintilográficos de sincronismo segundo a melhora da sincronia ventricular esquerda .....	39
<b>Tabela 7</b> – Descrição das características clínicas e dos achados eletrocardiográficos segundo grupos de dissincronia ventricular esquerda .....	41
<b>Tabela 8</b> – Descrição dos achados cintilográficos segundo os grupos de dissincronia ventricular esquerda .....	42
<b>Tabela 9</b> – Comparação das variáveis de volume e função ventricular esquerda entre os grupos de dissincronismo.....	43
<b>Tabela 10</b> – Descrição das características clínicas, achados eletrocardiográficos e cintilográficos segundo melhora clínica .....	43

<b>Tabela 11</b> – Descrição dos achados cintilográficos de sincronismo segundo melhora clínica .....	46
<b>Gráfico 1</b> – Distribuição dos pacientes segundo os grupos de dissincronismo .....	40
<b>Gráfico 2</b> – Comparação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com a terapia de ressincronização cardíaca ligada e desligada segundo a melhora clínica .....	44
<b>Gráfico 3</b> – Comparação do volume sistólico final do ventrículo esquerdo com a terapia de ressincronização cardíaca ligada e desligada segundo a melhora clínica .....	45
<b>Gráfico 4</b> – Comparação do volume diastólico final do ventrículo esquerdo com a terapia de ressincronização cardíaca ligada e desligada segundo a melhora clínica .....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

<b>AV</b>	átrio-ventricular
<b>BRA</b>	bloqueador do receptor de angiotensina
<b>BRD</b>	bloqueio de ramo direito
<b>BRE</b>	bloqueio de ramo esquerdo
<b>CDI</b>	cardiodesfibrilador implantável
<b>CF</b>	classe funcional
<b>CPM</b>	cintilografia de perfusão miocárdica
<b>DDVE</b>	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
<b>DMVE</b>	dissincronismo mecânico do ventrículo esquerdo
<b>DP</b>	desvio padrão de fase
<b>ECG</b>	eletrocardiograma
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FEVE</b>	fração de ejeção ventricular esquerda
<b>H</b>	banda do histograma de fase
<b>IAM</b>	infarto agudo do miocárdio
<b>IC</b>	insuficiência cardíaca
<b>ICFEr</b>	IC com fração de ejeção reduzida
<b>IC 95%</b>	intervalo de confiança de 95%
<b>IDPC</b>	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
<b>IECA</b>	inibidor da enzima conversora da angiotensina
<b>INRA</b>	inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina
<b>QV</b>	qualidade de vida
<b>RM</b>	ressonância magnética
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TMO</b>	tratamento medicamentoso otimizado
<b>TRC</b>	terapia de ressincronização cardíaca
<b>VD</b>	ventrículo direito
<b>VDFVE</b>	volume diastólico final do ventrículo esquerdo
<b>VE</b>	ventrículo esquerdo
<b>VSFVE</b>	volume sistólico final do ventrículo esquerdo

## LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS

<b>gated-SPECT</b>	electrocardiogram gated – single photon emission computed tomography
<b>HR</b>	hazard ratio
<b>MLHFQ</b>	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OR</b>	odds ratio
<b>Ts-SD</b>	standard deviation of time-to-peak systolic velocity

## LISTA DE SÍMBOLOS

=	igual a
>	maior que
<	menor que
%	percentual
±	para mais ou para menos
°	graus
ml	mililitros
ms	milisegundos

## SUMÁRIO

<b>1) INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
1.1) Insuficiência Cardíaca	16
1.2) Dissincronismo cardíaco	17
1.3) Terapia de Ressincronização Cardíaca	19
1.4) Dissincronismo cardíaco e cintilografia miocárdica	23
<b>2) OBJETIVO</b>	<b>29</b>
2.1) Objetivo primário	29
2.2) Objetivos secundários	29
<b>3) METODOLOGIA</b>	<b>30</b>
3.1) Descrição do estudo	30
3.2) População	30
3.3) Critérios de inclusão e exclusão	30
3.4) Tamanho da amostra	31
3.5) Protocolo do estudo	31
3.6) Análise estatística	34
3.7) Aspectos éticos	34
<b>4) RESULTADOS</b>	<b>35</b>
<b>6) DISCUSSÃO</b>	<b>47</b>
<b>7) CONCLUSÕES</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>56</b>
<b>APÊNDICES</b>	<b>62</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>67</b>

## 1) INTRODUÇÃO

### 1.1) Insuficiência Cardíaca

Por definição da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda de 2018,

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 tissulares, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Tal síndrome pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução no débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço. (1)

Esta é uma doença progressiva, que leva à piora da qualidade de vida, por queda da tolerância ao exercício físico e elevado número de internações, e à redução da expectativa de vida. (2) O estudo Framingham, relevante ensaio da década de 70, revelou que a probabilidade de morrer dentro de 5 anos a partir do início da insuficiência cardíaca congestiva era superior a 40%. (3) Mesmo nos dias atuais, a IC continua como um relevante problema de saúde global, atingindo cerca de 23 milhões de pessoas no mundo, e aproximadamente 6,2 milhões de americanos com mais de 20 anos. (4)

Diversos foram os avanços terapêuticos para tal comorbidade, ao longo dos anos. O tratamento medicamentoso com inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores, bloqueadores dos receptores da angiotensina, antagonistas da aldosterona, e, recentemente, com inibidores de angiotensina-neprilisina, foi responsável por uma redução substancial da mortalidade. (5)

Como exemplo, considerando 2 estudos realizados em pacientes portadores de IC com fração de ejeção reduzida, a expectativa de vida mediana de pacientes inscritos no estudo Vasodilator HEart Failure Trial (V-HeFT-I; período de estudo 1980-1985) era de apenas 3,5 anos em comparação com mais de 8 anos para uma população de idade equivalente, inscrita no CARdiac RESynchronization in Heart Failure (CARE-HF; período de estudo 2001–2009). (6)

A despeito de todo arsenal farmacológico, muitos pacientes com insuficiência cardíaca apresentam sintomas graves e persistentes, e seu prognóstico permanece ruim. Para alguns destes pacientes, a doença subjacente à disfunção cardíaca não apenas prejudica a contratilidade miocárdica, mas também afeta as vias de condução,

desenvolvendo atrasos interventriculares e intraventriculares que terminam por dessincronizar a atividade mecânica dos ventrículos. (7–9)

Neste sentido, tem-se que a terapia medicamentosa a longo prazo para insuficiência cardíaca é totalmente direcionada para a modulação dos sistemas neuro-hormonais, em particular, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e os sistemas nervosos autônomos, não podendo, nenhuma delas, minimizar o dissincronismo cardíaco, gerado pelo avançar da doença. (7)

## 1.2) Dissincronismo cardíaco

Existe uma estreita relação entre excitação e contração tanto no coração normal quanto na insuficiência cardíaca. Desde a década de 1970, Durrer et al. demonstraram que, com ritmo sinusal, a sequência de ativação elétrica do ventrículo esquerdo (VE) inicia-se sincronicamente em 3 regiões: parede anteroseptal, superfície esquerda do septo interventricular e terço inicial da parede inferoseptal. Toda a cavidade endocárdica do VE é propagada em 30 ms e a propagação transmural remanescente do endocárdio para o epicárdio requer outros 50 ms. Esta ativação elétrica ventricular sincrônica é um pré-requisito para a função sistólica adequada do VE e garante uma representação eletrocardiográfica estreita com uma duração de QRS <120 ms. (10,11)

A duração do QRS tem sido apontada como um marcador independente de prognóstico. Em 2002, Iuliano et al. mostraram que pacientes com largura de QRS > 120 ms tiveram um aumento de 15% na mortalidade quando comparado com pacientes com QRS < 120 ms, independentemente da idade, fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), gravidade ou etiologia da disfunção. (12)

Na insuficiência cardíaca, os defeitos de condução átrio-ventriculares (AV) e intraventriculares, traduzidos eletrocardiograficamente como prolongamento do intervalo PR e duração do QRS > 120 ms, respectivamente, são comuns, particularmente o bloqueio de ramo esquerdo (BRE). Em pesquisa recente da EuroHeart Failure, considerando os pacientes com FEVE ≤ 35%, 41% tiveram duração do QRS ≥ 120 ms; 7% tinham bloqueio de ramo direito (BRD), 34% tinham BRE ou outro atraso de condução intraventricular e 17% tinham QRS ≥ 150 ms. Similarmente, em registro italiano sobre IC (IN-CHF), 1391 pacientes (25%) tiveram BRE completo,

336 (6%) tiveram BRD e 339 (6%) tinham outras formas de atraso da condução interventricular. (13,14)

O acoplamento entre excitação e contração torna compreensível que a ativação elétrica dissíncrona leva a contração ventricular dissíncrona. (10) De tal maneira que, em casos de BRE, a região septal anterior direita é ativada rapidamente por meio de um feixe direito intacto, enquanto a região póstero-lateral basal esquerda é ativada tardiamente, à medida que a excitação se propaga lentamente por condução intramiocárdica célula-a-célula. O tempo é crítico para contração síncrona e o efeito resultante da ativação elétrica regionalmente atrasada é o encurtamento miocárdico descoordenado e ineficiência da bomba. (15)

A contração sistólica precoce do septo "ativado precocemente" resulta em forças não contrapostas pela parede livre do VE, que se encontra quiescente. É a conversão dessas forças septais em pré-estiramento da parede lateral inativa que mitiga seu efeito sobre as pressões de câmara do VE, retardando o aumento da pressão intracavitária. No final da sístole, a parede lateral é ativada (via condução intramiocárdica), com o pico da geração de força ocorrendo tipicamente no início da diástole, após o fechamento da válvula aórtica. A contração e pressão tardias geradas pela parede lateral "ativada tardiamente" não são contrapostas pelo septo, que agora está relaxado e leva ao estiramento sistólico final dessa região. Como resultado, ocorre uma perda de energia e diminuição da ejeção geral. Finalmente, a ativação tardia do músculo papilar póstero-lateral também resulta em fechamento subótimo da valva mitral e regurgitação mitral, diminuindo ainda mais o débito cardíaco. (15)

Em suma, a ativação elétrica anormal retarda o tempo de contração ventricular e gera anormalidade eletromecânica, afetando principalmente a sincronia do ventrículo esquerdo e a sequência de contração e relaxamento ventricular. (10) Esta ativação ventricular retardada e não homogênea gera diversos efeitos hemodinâmicos negativos:

- a) aumento no tempo de contração isovolumétrico;
- b) atraso no fechamento da válvula aórtica e conseqüente redução no tempo de enchimento diastólico;
- c) contração assincrônica, com redução do débito cardíaco;
- d) aumento do volume sistólico final e do estresse parietal;
- e) dissincronia AV, com piora da regurgitação mitral;

- f) piora adicional da dissincronia ventricular, pois o ventrículo direito (VD) não é afetado por esses eventos. (2)

Levando em conta que essa dissincronia mecânica pode diminuir ainda mais a capacidade do coração de ejetar sangue e desperdiça em até 20% o trabalho cardíaco, fez-se necessário o desenvolvimento de um dispositivo capaz de coordenar a contração do VD e VE. (5,16)

A ressincronização cardíaca surgiu como uma abordagem terapêutica adjuvante, que tem como racional o desenvolvimento de uma contração ventricular sincrônica através da estimulação artificial com marca-passo multissítios. Levando em consideração o marca-passo dupla câmara convencional, no qual existem 2 eletrodos, sendo um deles localizado no átrio direito e o outro em ápice de ventrículo direito, diante do que é feito atualmente, a ressincronização se dá através do uso de um eletrodo adicional no ventrículo esquerdo, de forma que os ventrículos possam ser ativados de modo simultâneo, promovendo uma melhora na performance cardíaca. (2,17,18)

### **1.3) Terapia de Ressincronização Cardíaca**

Diante do exposto, a terapia ressincronização cardíaca (TRC) emergiu no meio da década de 1990 como nova estratégia de tratamento nos pacientes com IC e distúrbios da condução, objetivando oferecer melhora hemodinâmica, melhora na qualidade de vida, na capacidade de exercício e na sobrevivência desses pacientes. (2,19)

As primeiras tentativas de ressincronização cardíaca foram realizadas por Hochleiter et al. em 1990 e defendiam a correção da dissincronia átrio-ventricular através do implante de um marca-passo dupla câmara com intervalo de estimulação AV curto em pacientes sem indicação formal de marca-passo, porém com miocardiopatia dilatada refratária ao tratamento medicamentoso. (20)

Entretanto, estudos randomizados subsequentes, como o de Gold et al., demonstraram que tal forma de estimulação não trazia melhora ao estado clínico e hemodinâmico ou à fração de ejeção. (21) Sabe-se que o QRS estimulado pelo marca-passo é muito mais largo que o QRS normal, simulando um BRE, sendo a contração resultante, claramente, menos eficaz que a de um QRS normal. Então, embora o marca-passo dupla-câmara corrigisse parcialmente a dissincronia átrio-ventricular,

esse, por sua vez, também aumentava as consequências eletromecânicas do atraso da condução intraventricular. (19,22)

Em meados de 1994, surgiram as primeiras publicações com dispositivos biventriculares, acarretando experiências favoráveis em casos isolados, como a do relato de Bakker, quando 12 pacientes com ritmo sinusal, bloqueio de ramo esquerdo e insuficiência cardíaca terminal que foram submetidos a implante de dispositivo biventricular apresentaram marcante melhora clínica. A partir daí, surgiram pequenos estudos observacionais avaliando os efeitos agudos da TRC biventricular na hemodinâmica e outras medidas de função cardíaca. (19,23)

Foster, Gold e McLaughlin, ao avaliar 18 pacientes em pós-operatório imediato de cirurgia de revascularização miocárdica, mostraram que a estimulação temporária átrio-biventricular melhorou o débito cardíaco e diminuiu a resistência vascular sistêmica em comparação com os outros modos de estimulação (atrial, atrial-ventricular direita e atrial-ventricular esquerda). (24)

Leclercq et al. estudaram 18 pacientes com IC grave (classe III e IV da New York Heart Association) e bloqueio de condução intraventricular (duração do QRS = 170 +/- 37 ms) usando um cateter de Swan-Ganz e demonstraram melhora no índice cardíaco e na pressão capilar pulmonar em comparação com os valores basais após estimulação atriobiventricular. (25)

Diversos foram os estudos não-controlados e não-cegos que se seguiram, mantendo resultados encorajadores, ao demonstrar melhora consistente e mantida na classe funcional da New York Heart Association (NYHA), na qualidade de vida e na tolerância ao exercício. Justificando assim, no início dos anos 2000, a realização de pesquisas controladas e randomizadas de larga escala para confirmar os benefícios da TRC. (17)

Um dos estudos pioneiros nesta avaliação, o estudo MUSTIC, contemplou pacientes com insuficiência cardíaca idiopática ou isquêmica, com FEVE reduzida (<35%), em ritmo sinusal, com duração de QRS > 150ms, diâmetro diastólico do VE (DDVE) > 60mm e NYHA III, em terapia medicamentosa otimizada há pelo menos 1 mês, tendo apresentado uma média de aumento de 23% na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos quando comparado o grupo TRC ativa com o grupo TRC inativa ( $p < 0,001$ ), bem como, incremento de 32% no escore de qualidade de vida ( $p < 0,001$ ). (26)

O estudo MIRACLE, grande estudo multicêntrico, incluindo 453 pacientes com IC NYHA III-IV, FEVE < 35%, QRS > 130ms, DDVE > 55mm e teste de caminhada de 6 minutos < 450m, demonstrou que a terapia de ressincronização ventricular com implante de marca-passo multissítio biventricular (átrio direito, ventrículo direito e ventrículo esquerdo) reduz sintomas, melhorando a classe funcional ( $p < 0,001$ ), aumenta a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (+39m vs. +10m;  $p = 0,005$ ), melhora qualidade de vida ( $p < 0,001$ ), reduz o número de internações (8% vs. 15%;  $p < 0,05$ ) e traz modificações significativas nos parâmetros ecocardiográficos, com ganho na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (+4,6% vs. -0,2%;  $p < 0,001$ ). (27)

Já os estudos CARE-HF e COMPANION, além dos benefícios na morbidade, demonstraram redução na mortalidade. No primeiro, foi avaliado como desfecho primário um composto de tempo para morte por qualquer causa ou hospitalizações não-planejados por eventos cardíacos maiores, tendo atingido tal desfecho 159 pacientes no grupo TRC e 224 pacientes do grupo controle (39% vs. 55%; HR: 0,63; IC 95% 0,51-0,77;  $p < 0,001$ ) e como desfecho secundário principal, mortalidade por qualquer causa, que também apresentou redução significativa no grupo TRC com um total de 82 mortes neste grupo contra 120 no grupo controle (20% vs. 30%; HR: 0,64; IC 95% 0,48-0,85;  $p < 0,002$ ). (28)

No estudo COMPANION, 1520 pacientes foram randomizados em 3 grupos: tratamento medicamentoso otimizado (TMO), TRC e TRC + cardiodesfibrilador implantável (CDI), com uma razão 1:2:2 entre os grupos. Comparado com o grupo TMO, a TRC reduziu o risco de morte e internação por qualquer causa, isoladamente (HR = 0,81;  $p = 0,014$ ) e quando associada a CDI (HR = 0,80;  $p = 0,01$ ). Já o risco de morte e hospitalização por IC foi reduzido em 34% no grupo TRC ( $p < 0,002$ ) e em 40% no grupo TRC + CDI ( $p < 0,001$ ) em comparação ao grupo TMO. (29)

Seguiram-se metanálises que apenas confirmaram tais benefícios. (30,31) Uma das mais recentes teve como objetivo resumir a base atual de evidências sobre a eficácia, eficiência e segurança da TRC em pacientes com disfunção sistólica do VE, revelando que a TRC melhorou a FEVE (3,0%; IC 95%: 0,9-5,1%), qualidade de vida (+8,0 pontos; IC 95%: 5,6-10,4 pontos) e estado funcional (melhorias de  $\geq 1$  classe NYHA em 59% dos receptores de TRC). A TRC diminuiu as hospitalizações em 37% (IC 95%: 7-57%) e a mortalidade por todas as causas em 22% (IC 95%: 9-

33%). A taxa de sucesso do implante foi de 93,0% (IC 95%: 92,2-93,7%) e 0,3% dos pacientes morreram durante o implante (IC 95%: 0, 1-0,6%). (32)

A partir de então, a estimulação biventricular tornou-se uma forma estabelecida de terapia de ressincronização em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva avançada. Contando com a aprovação da Food and Drugs Administration nos Estados Unidos da América (EUA), desde 2001, para uso em casos selecionados, passando assim a fazer parte do arsenal terapêutico recomendado pelas Diretrizes de Insuficiência Cardíaca.

Na diretriz atual da Sociedade Europeia de Cardiologia, as indicações para implante de TRC são: pacientes portadores de IC com FEVE  $\leq$  35%, sintomáticos, em classe III-IV da NYHA, apesar de terapia medicamentosa otimizada, com duração de QRS  $\geq$  130ms (Classe IIa) e presença ou não de BRE, apresentando classe de recomendação I, quando o mesmo se encontra presente. Pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) que receberam marca-passo convencional ou CDI e subsequentemente desenvolveram piora da IC, apesar de terapêutica medicamentosa otimizada, e aqueles com alta proporção de estimulação pelo marca-passo de VD, também podem ser considerados para TRC (Classe IIb). O dissincronismo mecânico de VE não está incluído, embora tenha sido reconhecido há mais de 10 anos. (33,34)

Apesar de todas as vantagens descritas acima, a análise cuidadosa dos ensaios clínicos mostra que até 30% dos pacientes, que recebem um dispositivo de ressincronização cardíaca, podem não se beneficiar dessa terapia. Levantando, assim, várias reflexões e questionamentos com relação aos “não respondedores”, a começar pela carência de uniformidade na definição de benefício e da quantificação padronizada deste. (16,35)

Uma outra questão diz respeito à identificação prospectiva de respondedores. Embora a duração do QRS tenha sido utilizada para identificar o dissincronismo elétrico e mecânico, diversos estudos têm revelado resultados conflitantes quanto à demonstração de que a extensão do atraso do QRS basal, bem como a extensão do seu estreitamento, após estimulação biventricular, prediga a magnitude da resposta clínica ou do remodelamento cardíaco. (35,36)

Um dos estudos com resultados negativos foi o *Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction* (REVERSE), ensaio clínico randomizado e multicêntrico que avaliou a duração e morfologia do QRS antes e

após implante de TRC em 610 pacientes com insuficiência cardíaca, tendo encontrado que a mudança na duração do QRS, induzida pela estimulação com TRC, não foi um preditor independente de quaisquer desfechos, após a correção das variáveis basais. (36)

Ao passo que vários estudos demonstraram que o grau de dissincronismo mecânico ventricular esquerdo medido por uma variedade de técnicas, incluindo imagens de ressonância magnética, ecocardiograma convencional, com contraste e com Doppler colorido, pode prever com sucesso os respondedores à terapia de ressincronização. (35)

Estudos hemodinâmicos agudos demonstraram que o local de estimulação é crucial para melhorar a mecânica ventricular. Assim, um outro questionamento é se os pacientes que não respondem não estão sendo estimulados em um local subótimo. Estudos ecocardiográficos recentes demonstraram que, em uma proporção substancial de pacientes, o local de estimulação anatomicamente selecionado nem sempre coincide com regiões ventriculares com grande atraso mecânico. (16)

Por tanto, métodos que examinam o movimento de parede regional são promissores em gerar um índice de sincronia que poderia melhorar os critérios atuais de seleção de pacientes para TRC, bem como o acompanhamento destes. (18)

#### **1.4) Dissincronismo cardíaco e cintilografia miocárdica**

Desde o início dos anos 80, a possibilidade, de avaliar a contração cardíaca dissíncrona com imagens provenientes de técnicas da medicina nuclear tem sido explorada. A maioria dos estudos foi realizada com a ventriculografia radioisotópica e embora essa técnica permita avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de maneira muito confiável, ela não fornece informações sobre a presença de isquemia ou infarto do miocárdio prévio. (9)

A cintilografia de perfusão do miocárdio (CPM) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único associada ao eletrocardiograma (*gated-SPECT*, do inglês, *electrocardiogram gated – single photon emission computed tomography*) é uma técnica estabelecida na investigação da doença arterial coronariana tendo aplicabilidade na detecção de isquemia miocárdica, na avaliação de resposta terapêutica, na estratificação de risco, na mensuração da área de infarto e na

avaliação de viabilidade miocárdica. A introdução de gated-SPECT como ferramenta de avaliação da função contrátil cardíaca trouxe um aumento da acurácia diagnóstica, ao permitir a obtenção de dados complementares à análise como motilidade das paredes do ventrículo esquerdo e espessamento sistólico, além da quantificação da fração de ejeção e dos volumes ventriculares. (37)

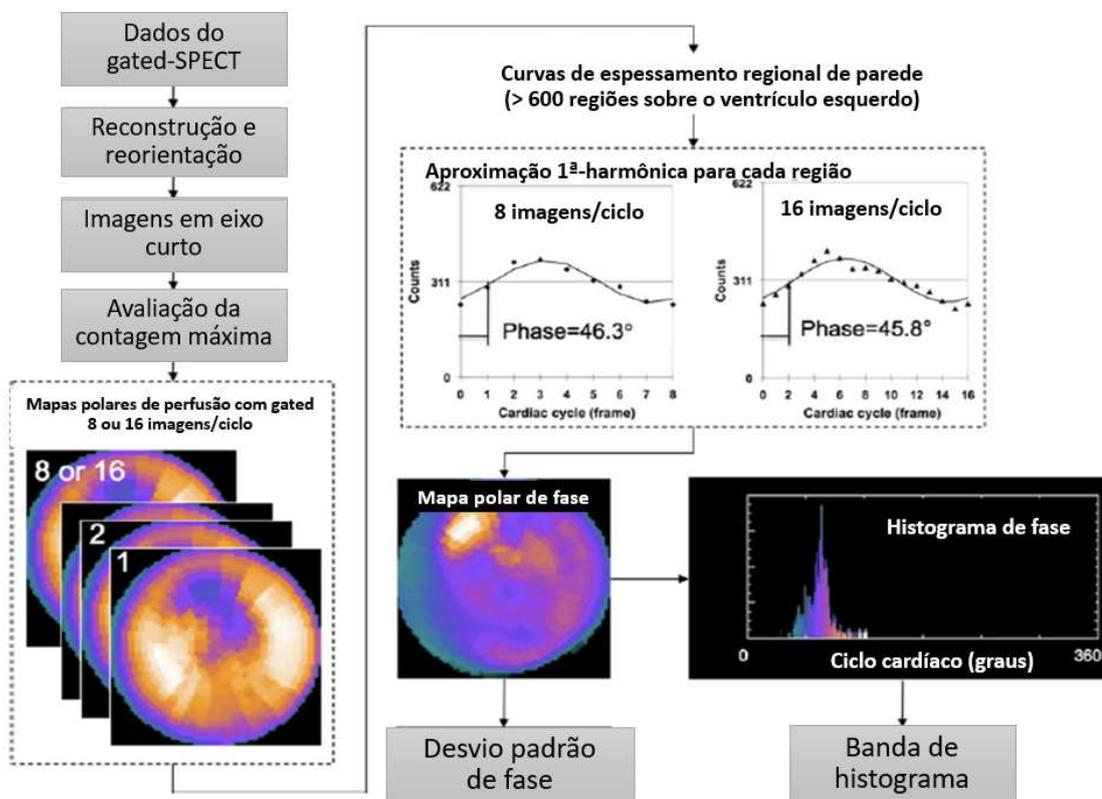
Para avaliação do dissincronismo, Chen e Garcia descreveram, em 2005, a análise de “fases”, realizada com o software Emory Cardiac Toolbox (SyncTool™). A informação de “fase” está associada ao intervalo de tempo em que cada região na parede miocárdica do VE inicia e termina a contração. Este método tem sido desenvolvido para extrair as mudanças regionais de espessura da parede do VE ao longo do ciclo cardíaco e calcular a “fase” de início da contração mecânica regional. (38)

A técnica de análise de fase tem a capacidade de transformar a imagem 4D (três planos espaciais + tempo) para imagens pareadas 2D. Assim temos uma fotografia da contratilidade cardíaca (amplitude) e da sequência de contração (fase). Cada fotografia das imagens cardíacas tem o seu próprio ciclo, tendo uma amplitude e sua relação temporal característica (fase) em relação à onda R. A amplitude está associada à variação máxima de contagem para cada fotografia no ciclo cardíaco. A fase está relacionada com o tempo entre duas ondas R para cada fotografia. (37)

Após as “fases” terem sido obtidas tridimensionalmente sobre o VE, um mapa polar de distribuição de fases é formulado para representar o grau de dissincronia do VE. Dessa análise, derivam-se os índices quantitativos de dissincronia do VE (Figura 1), definidos por cinco parâmetros, sendo eles: pico de fase, desvio padrão (DP) de fase, largura de banda do histograma (H), assimetria do histograma e histograma *Kurtosis*. (34) O desvio padrão de fase é o grau de heterogeneidade no início da contração mecânica, e a largura da banda do histograma de fase é o intervalo de tempo durante o qual 95% do VE está iniciando a contração. (39)

Normalmente, o ventrículo esquerdo se contrai de maneira coordenada, de modo que a maioria dos segmentos miocárdicos tem quase a mesma fase. Assim, a imagem da fase normal está próxima de uma distribuição uniforme, e o histograma da fase normal é estreito e altamente pontual. O contrário pode ser observado em pacientes com dissincronismo mecânico ventricular esquerdo (DMVE). (34) (Figura 2A e 2B)

**Figura 1** – Fluxograma do uso da análise de fases para avaliação do dissincronismo



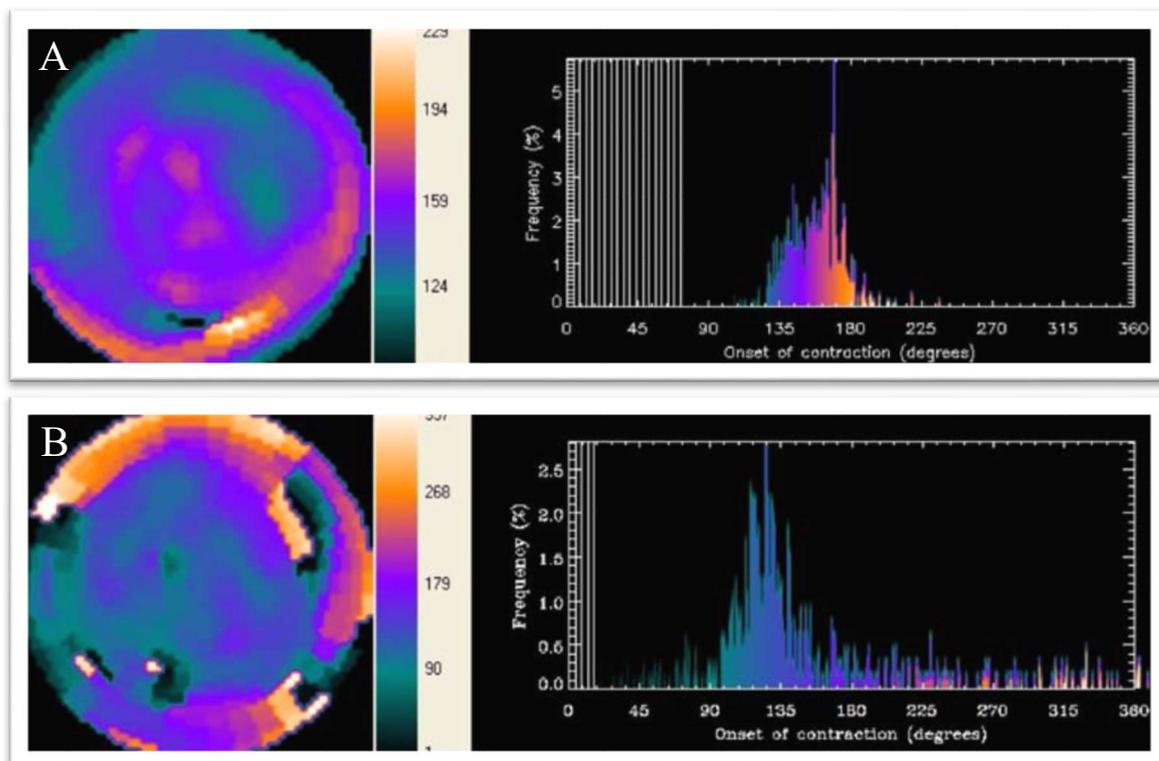
FONTE: Adaptado de Chen et al. (2008). (Tradução nossa)

LEGENDA: Após a aquisição das imagens pelo Gated-SPECT em eixo curto é realizada a análise da variação de máxima contagem e aplicada a 1ª lei harmônica de Fourier, sendo gerado um mapa polar de fase e um gráfico de histograma (360° correspondem a 1 ciclo cardíaco). Do mapa polar de fase deriva-se o parâmetro quantitativo: desvio padrão de fase; e do gráfico de histograma deriva-se o parâmetro quantitativo: largura da banda de histograma.

A partir de então, Chen et al. extraíram as “fases” de contração regional do VE de 90 indivíduos saudáveis e submeteram à análise estatística para gerar as bases de dados normais: fase de pico:  $134,5^\circ \pm 14,3^\circ$  para homens e  $140,2^\circ \pm 14,9^\circ$  para mulheres, DP de fase:  $14,2^\circ \pm 5,1^\circ$  para homens e  $11,8^\circ \pm 5,2^\circ$  para mulheres, largura de banda de histograma de fase:  $38,7^\circ \pm 11,8^\circ$  para homens e  $30,6^\circ \pm 9,6^\circ$  para mulheres, assimetria:  $4,19 \pm 0,68$  para homens e  $4,60 \pm 0,72$  para mulheres e *Kurtosis*:  $19,72 \pm 7,68$  para homens e  $23,21 \pm 8,16$  para mulheres. (38)

Atualmente, o uso da análise de imagem de perfusão miocárdica para a avaliação da dissincronia já é bem descrito na literatura. (40) A largura de H e o DP de fase são os parâmetros mais comumente usados e um número considerável de estudos têm mostrado que valores altos dos mesmos indicam DMVE. (34,41)

**Figura 2** – Análise da distribuição de fases nas imagens de cintilografia de perfusão miocárdica em repouso sob forma de mapa polar e histograma de fases



FONTE: Marsan et al. (2008).

LEGENDA: Representação do mapa polar de fase e do gráfico de histograma de fase. Nesse último, o eixo X representa do tempo de um ciclo cardíaco (Intervalo R-R) em graus. No eixo Y demonstrando o percentual do miocárdio a se contrair em uma fase específica do ciclo cardíaco. (A): paciente sem DMVE; (B) paciente com DMVE.

Existe uma ampla variabilidade nos parâmetros de fase (DP e H) para uma dada população controle. Isso ocorre porque o histograma de fase é influenciado por muitos fatores, como demográficos (sexo masculino ou feminino) e fatores de risco cardiovasculares, incluindo hipertensão, diabetes, doença renal e doença arterial coronária. Esses fatores causam algumas dificuldades na determinação dos valores normais exatos (média ou corte) de DP e / ou H para os indivíduos. Revisando o arsenal literário em busca dos valores médios do grupo controle, que foram definidos de forma ligeiramente diferente de um estudo para outro, nota-se que o intervalo dos valores do DP ( $^{\circ}$ ) está entre 7,6 e 12,2 e de H ( $^{\circ}$ ) entre 26,1 e 36,5. (34)

Zafirir et al. mostraram que a função sistólica do VE medida pela FEVE está linearmente correlacionada com o DMVE e conseqüentemente com valores aumentados de DP e H. Os valores médios ou pontos de corte para esses parâmetros em pacientes com critérios para TRC são significativamente maiores: DP  $> 40^{\circ}$  e H  $> 130^{\circ}$  (mais de 4-6 vezes o normal), como mostrado na maioria dos estudos. (42) Tavares, Peclat e Lima confirmam estes achados ao descrever que dissincronia do

VE foi diagnosticada quando o histograma de fase  $\geq 140$  e / ou desvio padrão de fase  $\geq 43^\circ$  na fase de repouso e / ou estresse do procedimento. (8)

A avaliação da dissincronia do VE é útil para a exploração do mecanismo da doença, seleção do tratamento, estratificação do risco e predição da resposta ao tratamento, especialmente em pacientes com IC elegíveis para terapia de ressincronização cardíaca. Para essa população especificamente, outras informações fornecidas pelo gated-SPECT são de extrema relevância, como é o caso da presença, quantidade e localização da fibrose miocárdica, assim como a definição do último segmento ventricular a se contrair. (41)

Entretanto, a prevalência do dissincronismo cardíaco depende da metodologia de mensuração e das características dos pacientes. Atualmente, o método mais comumente utilizado é o ecocardiograma, visto sua ampla disponibilidade e bom perfil de segurança. Diversos estudos comparam a aplicabilidade do ecocardiograma e da cintilografia miocárdica em avaliar o dissincronismo cardíaco. Marsan et al. confirmaram a possibilidade de análise da dissincronia do VE através da análise de fases pela CPM ao avaliar 40 pacientes com IC elegíveis para implante de TRC, que foram submetidos ao ecocardiograma 3D com doppler tecidual e gated-SPECT. O parâmetro ecocardiográfico utilizado foi o desvio padrão do tempo para pico da velocidade sistólica nos 12 segmentos do VE, do inglês, *standard deviation (SD) of time-to-peak systolic velocity (Ts-SD)*, sendo este usado como um critério validado de dissincronia do VE e comparado com diferentes índices (largura de banda do histograma, desvio padrão de fase, assimetria de histograma e kurtosis) derivados da análise de fase pela CPM. A largura de banda do histograma e o desvio padrão de fase mostraram boa correlação com o Ts-SD ( $r = 0,77$  e  $r = 0,74$ ;  $p < 0,0001$ , respectivamente). Pacientes com dissincronia substancial do VE avaliada pelo ecocardiograma ( $Ts-SD \geq 33$  ms) também apresentaram valores significativamente maiores de largura de banda do histograma e desvio padrão de fase pela cintilografia. (43)

Porém, estudos como o PROSPECT mostraram que as técnicas ecocardiográficas podem não medir com segurança a dissincronia do VE, devido à sua alta variabilidade inter-observador. Neste ensaio multicêntrico, envolvendo 53 países e 498 pacientes com indicação padrão de TRC, testou-se a capacidade de 12 parâmetros ecocardiográficos, utilizados na avaliação de dissincronismo, em predizer resposta clínica à TRC, porém os resultados foram amplamente divergentes, com

sensibilidade variando entre 6-74% e especificidade entre 35%-94%, quando avaliada resposta à TRC por critérios clínicos e uma variação de 9%-77% para sensibilidade e 31%-93% para especificidade quando avaliada resposta por redução  $\geq 15\%$  no volume sistólico final de VE. De tal maneira que, dada a modesta sensibilidade e especificidade encontradas, nenhuma medida ecocardiográfica isolada de dissincronia pôde ser recomendada para melhor seleção de pacientes para TRC. (44)

A ressonância magnética (RM) cardíaca também tem sido usada para avaliar o dissincronismo ventricular e a resposta à terapia de ressincronização. Entretanto, seu uso é afetado pela disponibilidade limitada, técnica demorada e por vários pacientes não poderem ser estudados: aqueles com dispositivos TRC-CDI e indivíduos claustrofóbicos. (45)

Logo, a cintilografia de perfusão miocárdica passa a ser uma ótima alternativa para superar esses problemas, visto que é uma modalidade de imagem precisa para avaliar o dissincronismo cardíaco para fins diagnósticos e prognósticos. Apresentando várias vantagens, como cálculo automatizado, boa reprodutibilidade e capacidade de identificar, localizar e avaliar a magnitude da cicatriz miocárdica, podendo assim otimizar as intervenções terapêuticas. Sendo os parâmetros da análise de fases considerados indicadores robustos de DMVE, podem servir como um fator preditivo de desfecho cardíaco e mortalidade por todas as causas. (5,34,41,42)

## **2) OBJETIVO**

### **2.1) Objetivo primário**

Avaliar a presença de melhora no sincronismo mecânico do ventrículo esquerdo em pacientes portadores de terapia de ressincronização cardíaca, através do software Synctool utilizado na técnica de cintilografia de perfusão miocárdica.

### **2.2) Objetivos secundários**

2.2.1) Correlacionar os resultados obtidos com melhora clínica, definida por redução de pelo menos 1 CF pela classificação da NYHA e redução de pelo menos 5 pontos no *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)* (ANEXO B);

2.2.2) Correlacionar os resultados obtidos com demais variáveis epidemiológicas, clínicas, cintilográficas e eletrocardiográficas como: sexo, idade, etiologia da doença cardíaca subjacente, terapêutica medicamentosa, fração de ejeção do VE, volume diastólico final de VE, tamanho da área de hipocaptção persistente, região de última ativação mecânica e duração do QRS com a finalidade de encontrar fatores preditores ou associados à melhora da sincronia.

### **3) METODOLOGIA**

#### **3.1) Descrição do estudo**

Trata-se de estudo analítico, do tipo experimental, prospectivo e unicêntrico, realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), onde pacientes portadores de dispositivo de ressincronização cardíaca realizaram cintilografia miocárdica em repouso sob estímulo da TRC e após a inativação da TRC, por curto intervalo de tempo.

#### **3.2) População**

Para compor a população, foram recrutados indivíduos portadores de dispositivo de ressincronização cardíaca, em acompanhamento ambulatorial na Seção de Marcapasso do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que aceitaram participar do estudo.

#### **3.3) Critérios de inclusão e exclusão**

Como critério de inclusão no estudo, os participantes apresentaram os seguintes requisitos:

- a) idade maior ou igual a 18 anos;
- b) ritmo sinusal;
- c) presença de bloqueio de ramo esquerdo no eletrocardiograma de ritmo próprio;
- d) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado pelo paciente ou responsável legal.

Não serão incluídos no estudo, os indivíduos que apresentarem:

- a) presença de bloqueio de ramo direito no eletrocardiograma de ritmo próprio;
- b) gestantes e mulheres em aleitamento materno.

### 3.4) Tamanho da amostra

Para cálculo do tamanho da amostra do presente estudo, foi considerado um nível de significância de 5%, uma possibilidade de erro alfa de 5% e um poder estatístico de 90%.

Com base nos estudos de Chen et al. (10), assumiu-se como valor de normalidade do desvio padrão de fase  $15^\circ$  e um desvio padrão de 5,5. Considerando ainda, que uma diminuição  $\geq 4^\circ$  neste parâmetro consegue identificar melhora no grau de sincronismo, obteve-se um tamanho mínimo de amostra de 26 indivíduos. Levando-se em conta a possibilidade de perda de dados, aumentou-se o tamanho da amostra para 31 indivíduos.

### 3.5) Protocolo do estudo

#### 3.5.1) Avaliação clínica

Os indivíduos selecionados foram encaminhados para consulta com o pesquisador principal e equipe médica especializada em marca-passo cardíaco. Neste momento, foram avaliados os parâmetros de estimulação do dispositivo de ressincronização cardíaca (sensibilidade, limiar de comando e percentual de estimulação), explicados riscos e benefícios; e checados critérios de inclusão e exclusão, incluindo a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Após avaliação inicial, fora aplicado um questionário de qualidade de vida específico para pacientes portadores de insuficiência cardíaca, o *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* (ANEXO B), bem como realizada anamnese, a fim de averiguar a classe funcional de acordo com os critérios de *NYHA*. Ambos, questionário e verificação de classe funcional, foram realizados 2 vezes. A primeira delas, com respostas correspondentes ao período de doença que antecedeu o implante da TRC e a segunda, correspondendo a uma análise de tais condições posteriormente ao implante, em média, com tempo superior há 5 anos. Dados epidemiológicos e clínicos adicionais também foram coletados através da revisão de prontuários.

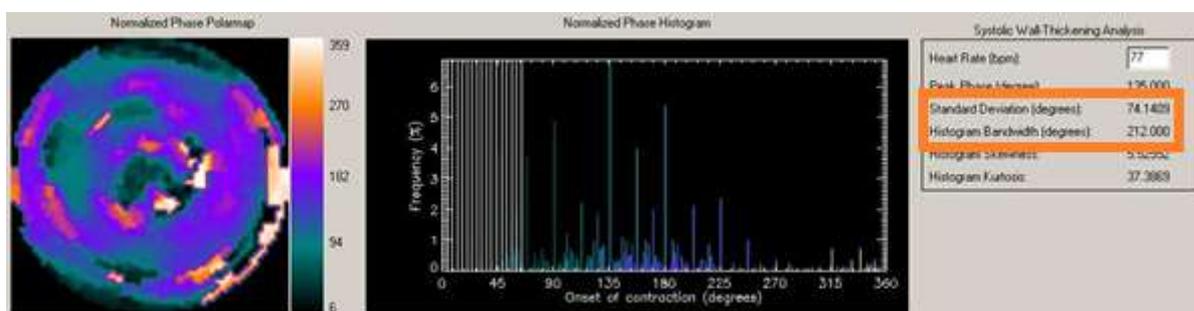
### 3.5.2) Avaliação da cintilografia de perfusão miocárdica

Em seguida, os pacientes foram submetidos ao exame de cintilografia de perfusão miocárdica em repouso realizados em 2 etapas. Foram injetados 20 mCi de sestamibi-<sup>99m</sup>Tc, seguidos de aquisição imediata de imagens, segundo protocolo padrão, nas gamacâmaras Infinia e Ventri, Ge.

Na primeira etapa, a sequência de imagens foi realizada com a terapia de ressincronização ativada. A segunda etapa ocorreu sob supervisão de equipe médica especializada em marca-passo cardíaco, quando foram realizados ajustes nos parâmetros do dispositivo e desativada a ressincronização, fazendo com o que os pacientes assumissem ritmo cardíaco próprio. Após 10 minutos do ajuste, tempo necessário para acomodação ventricular, foram coletadas novas imagens de perfusão miocárdica em repouso.

As imagens geradas nos 2 diferentes momentos foram processadas e analisadas em Workstation Xeleris versão 3.0, por médico cardiologista também especialista em Medicina Nuclear, sendo a análise da contração ventricular realizada pelo software Synctool. Os parâmetros de avaliação do sincronismo coletados foram: desvio padrão de fase, largura do histograma de fase e a localização do último ponto de ativação miocárdica, obtido pela análise do MAPA polar de contração ventricular esquerda.

**Figura 3** – Demonstração de parâmetros utilizados para mensuração do dissincronismo mecânico



FONTE: Produção do próprio autor

LEGENDA: Exemplo de exame realizado em paciente com dissincronismo mecânico do ventrículo esquerdo. À esquerda, mapa polar com escala de cores em sua lateral, representando em branco, a região de última ativação mecânica, no caso localizada em parede lateral. Em sequência, gráfico de histograma com base larga. À direita, resultado de parâmetros quantitativos, com desvio padrão de fase e banda de histograma acima dos valores de referência.

Outras informações também foram obtidas pela cintilografia miocárdica: fração de ejeção ventricular esquerda, volume diastólico final do ventrículo esquerdo

(VDFVE), volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE), presença, localização e magnitude da hipocaptação persistente, quando presente. Fibrose miocárdica foi definida pela presença de 1 ou mais segmentos miocárdicos com ausência de captação do radiofármaco nas imagens em repouso.

### **3.5.3) Avaliação por eletrocardiograma**

Eletrocardiograma de repouso foi realizado em ambas etapas do estudo (ressincronizador ligado e desligado), com intuito de observar alterações na duração do QRS. O sistema de avaliação eletrocardiográfico utilizado foi o eletrocardiógrafo digital TEB. A análise das variáveis eletrocardiográficas foi realizada por cardiologista com área de atuação em eletrofisiologia ou marcapasso cardíaco.

Após realizados ambos os exames, os dispositivos receberam ajuste para sua configuração inicial.

### **3.5.4) Classificação dos pacientes**

De acordo com Tavares, Peclat e Lima, um valor de desvio padrão de fase  $> 43^\circ$ , determina a presença de DMVE em pacientes portadores de insuficiência cardíaca.(8) Usando como base este valor pré-estabelecido, os participantes do estudo foram então divididos em 4 grupos:

- a) grupo 1 ou dissincronismo ausente: pacientes que apresentaram valor de  $DP < 43^\circ$  com TRC desligado e continuaram com  $DP < 43^\circ$  após estímulo com TRC;
- b) grupo 2 ou melhora do dissincronismo: pacientes que apresentaram valor de  $DP > 43^\circ$  com TRC desligado e após estímulo com TRC, tiveram uma redução do valor de DP, porém para um valor não  $< 43^\circ$ ;
- c) grupo 3 ou correção do dissincronismo: pacientes que apresentaram valor de  $DP > 43^\circ$  com TRC desligado e após estímulo com TRC, tiveram uma redução do valor de DP para valor  $< 43^\circ$ ;
- d) grupo 4 ou piora do dissincronismo: pacientes que apresentaram valor de  $DP > 43^\circ$  com TRC desligado e após estímulo com TRC, tiveram uma elevação do DP.

Além de avaliar a correção do sincronismo cardíaco, o presente estudo também almeja responder se a melhora no sincronismo cardíaco possui relação com a melhora clínica do paciente. Como já descrito anteriormente, convencionou-se como melhora clínica a redução de pelo menos 1 classe funcional de NYHA associada a uma redução de pelo menos 5 pontos no *MLHFQ*.

Os exames foram realizados na vigência de medicação segundo prescrição pela seção em que os pacientes realizam suas consultas habituais

### **3.6) Análise estatística**

Os dados obtidos de variáveis quantitativas foram expressos como média e desvio padrão, já as variáveis categóricas, como frequência absoluta e porcentagens.

Nas variáveis quantitativas, para a comparação entre dois grupos utilizou-se o teste t-Student ou o Mann-Whitney, a depender da suposição de normalidade, para a comparação entre mais de dois grupos utilizou-se a ANOVA ou o teste de Kruskal-Wallis. Já na comparação entre as variáveis categóricas utilizou o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Para verificar a mudança das variáveis entre os tempos utilizou o teste t-Student pareado ou Wilcoxon pareado nas variáveis categóricas, e nas variáveis qualitativas utilizou o teste de McNemar.

O nível de significância total foi 5%.

### **3.7) Aspectos éticos**

O presente estudo foi submetido através da Plataforma Brasil para análise ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sob número do protocolo 4924/2019, CAAE 08538819.0.0000.5462, tendo recebido aprovação em sessão de 19 de março de 2019, sob número de parecer 3.207.586 (ANEXO A), em consonância com a Resolução 466/2012 do Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as questões operacionais e éticas dos trabalhos científicos envolvendo seres humanos.

Este estudo não dispensa o uso do TCLE. (APÊNDICE A).

#### 4) RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 31 pacientes, sendo destes, 17 (54,8%) mulheres e 14 (45,2%) homens com média de idade de  $61,6 \pm 11,8$  anos. Por definição, todos os pacientes apresentavam disfunção ventricular, sendo 3 (9,7%) de etiologia isquêmica e 28 (90,3%) de etiologia não-isquêmica. Dentre as causas não-isquêmicas, estavam: Doença de Chagas (4), hipertensiva (5), miocardiopatia peri-parto (2), pós-miocardite (1) e idiopática (16).

**Tabela 1-** Descrição das características clínicas basais de todos os pacientes

<b>Variável</b>	<b>Descrição (N = 31)</b>
<b>Sexo, n (%)</b>	
Feminino	17 (54,8)
Masculino	14 (45,2)
<b>Idade (anos)</b>	
média $\pm$ DP	$61,6 \pm 11,8$
<b>Etiologia, n (%)</b>	
Isquêmica	3 (9,7)
Não-isquêmica	28 (90,3)
<b>Tempo de implante (anos)</b>	
média $\pm$ DP	$5,7 \pm 3,6$
<b>Fatores de risco, n (%)</b>	
Diabetes Mellitus	12 (38,7)
Hipertensão	24 (77,4)
Dislipidemia	21 (67,7)
Tabagismo	11 (35,5)
Infarto agudo do miocárdio prévio	3 (9,7)
Obesidade	16 (51,6)
<b>Terapia medicamentosa, n (%)</b>	
IECA / BRA	28 (90,3)
Betabloqueador	31 (100)
Antagonista de mineralocorticoides	23 (74,2)
INRA	1 (3,2)
Diurético de alça	15 (48,4)
<b>Classe Funcional Pré-TRC, n (%)</b>	
II	6 (19,4)
III	25 (80,6)
<b>Qualidade de Vida Pré-TRC (pontos)</b>	
média $\pm$ DP	$62,6 \pm 20,4$

FONTE: Produção do próprio autor

LEGENDA: n: número; DP: desvio padrão; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; INRA: inibidor na neprililina e do receptor de angiotensina; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

A Tabela 1 descreve as principais características clínicas dos pacientes, suas patologias concomitantes mais relevantes, a provável etiologia da disfunção ventricular e a terapia medicamentosa em uso para tratamento da insuficiência cardíaca. Descreve, ainda, a classe funcional de acordo com a classificação da New York Heart Association e a avaliação da qualidade de vida de acordo com a pontuação no *MLHFQ*, encontrados previamente à terapia de ressincronização.

**Tabela 2** – Descrição dos achados eletrocardiográficos e cintilográficos com a terapia de ressincronização cardíaca desligada

<b>Variável</b>	<b>Descrição (N = 31)</b>
<b>Duração QRS (ms)</b>	
média ± DP	163,1 ± 21,2
<b>H (°)</b>	
média ± DP	215,6 ± 74,7
<b>DP (°)</b>	
média ± DP	65,3 ± 21,7
<b>FEVE (%)</b>	
média ± DP	37,6 ± 13,4
<b>VDFVE (ml)</b>	
média ± DP	235,3 ± 119,3
<b>VSFVE (ml)</b>	
média ± DP	152 ± 93
<b>Fibrose, n (%)</b>	
Não	14 (45,2)
Sim	17 (54,8)
<b>Fibrose (%)</b>	
média ± DP	7,6 ± 8,3
<b>Fibrose em parede lateral e infero-lateral, n (%)</b>	
Não	25 (80,6)
Sim	6 (19,4)
<b>Último ponto lateral e infero-lateral, n (%)</b>	
Não	16 (51,6)
Sim	15 (48,4)

FONTE: Produção do próprio autor

LEGENDA: n: número; ms: milissegundos; DP: desvio padrão; H: banda de histograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

Os achados eletrocardiográficos e cintilográficos considerados como basais foram aqueles encontrados na fase TRC desligada. (Tabela 2) A média de duração do complexo QRS foi de 163,1 ± 21,2 ms; quanto aos parâmetros cintilográficos de sincronismo, a média de H foi 215,6 ± 74,7°, a média do DP foi 65,3 ± 21,7° e a

localização do último ponto de ativação mecânica nas paredes lateral e ínfero-lateral do VE ocorreu em 15 pacientes (48,4%). Fibrose estava presente em 17 pacientes (54,8%), sendo que, em 6 (19,4%) destes, localizou-se nas paredes lateral e ínfero-lateral. A média de acometimento miocárdio por fibrose foi de  $7,5 \pm 8,3\%$ .

Após a TRC ser ligada, houve redução da duração do QRS de  $163,1 \pm 21,2$  ms para  $129,7 \pm 26,3$  ms ( $p < 0,001$ ), redução de H de  $215,6 \pm 74,7^\circ$  para  $149,9 \pm 67,9^\circ$  ( $p < 0,001$ ) e redução do DP de  $65,3 \pm 21,7^\circ$  para  $53,1 \pm 22,7^\circ$  ( $p < 0,001$ ). Houve ainda melhora no remodelamento cardíaco com redução do VSFVE de  $152 \pm 93$  ml para  $135,2 \pm 87,9$  ml ( $p 0,005$ ), redução do VDFVE de  $235,3 \pm 119,3$  ml para  $223,8 \pm 103,3$  ml ( $p 0,307$ ) e elevação da FEVE de  $37,6 \pm 13,4\%$  para  $45,5 \pm 14,7\%$  ( $p < 0,001$ ). (Tabela 3)

**Tabela 3** – Comparação dos achados eletrocardiográficos e cintilográficos com a terapia de ressincronização cardíaca desligada e ligada

Variável	TRC OFF	TRC ON	P
<b>Duração QRS (ms)</b>			<b>&lt;0,001</b>
média $\pm$ DP	$163,1 \pm 21,2$	$129,7 \pm 26,3$	
mediana (mín.; máx.)	160 (90; 200)	120 (80; 200)	
<b>H (<math>^\circ</math>)</b>			<b>&lt;0,001</b>
média $\pm$ DP	$215,6 \pm 74,7$	$149,9 \pm 67,9$	
mediana (mín.; máx.)	230 (98; 360)	140 (56; 273)	
<b>DP (<math>^\circ</math>)</b>			<b>&lt;0,001</b>
média $\pm$ DP	$65,3 \pm 21,7$	$53,1 \pm 22,7$	
mediana (mín.; máx.)	64,5 (27,6; 111,0)	53,6 (21; 103,2)	
<b>FEVE (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
média $\pm$ DP	$37,6 \pm 13,4$	$45,5 \pm 14,7$	
mediana (mín.; máx.)	38 (12; 69)	43 (21; 76)	
<b>VDFVE (ml)</b>			0,307
média $\pm$ DP	$235,3 \pm 119,3$	$223,8 \pm 103,3$	
mediana (mín.; máx.)	213 (84; 535)	213 (68; 433)	
<b>VSFVE (ml)</b>			<b>0,005</b>
média $\pm$ DP	$152 \pm 93$	$135,2 \pm 87,9$	
mediana (mín.; máx.)	132 (34; 343)	121 (23; 329)	

FONTE: Produção do próprio autor.

LEGENDA: TRC: terapia de ressincronização cardíaca; OFF: desligada; ON: ligada; ms: milissegundos; mín: mínimo; máx: máximo; H: banda de histograma; DP: desvio padrão; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo, ml: mililitros.

Quanto aos parâmetros clínicos, comparando-se o período pré-implante da TRC e o período após, encontrou-se uma redução da classe funcional ( $p < 0,001$ ) e uma melhora na qualidade de vida, representada por uma redução na pontuação do MLHFQ ( $p < 0,001$ ). (Tabela 4)

**Tabela 4** – Comparação das variáveis clínicas antes e após a terapia de ressincronização cardíaca

Variável	Pré-TRC	Pós-TRC	P
<b>Classe funcional, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
I	0 (0)	16 (51,6)	
II	6 (19,4)	8 (25,8)	
III	25 (80,6)	7 (22,6)	
<b>Qualidade de vida (pontos)</b>			<b>&lt;0,001</b>
média ± DP	62,58 ± 20,4	43,94 ± 20,2	
mediana (mín.; máx.)	64 (15; 99)	39 (13; 90)	

FONTE: Produção do próprio autor

LEGENDA: TRC: terapia de ressincronização cardíaca; mín: mínimo; máx: máximo.

Analisando-se os pacientes segundo os parâmetros de sincronia, e considerando como melhora desta qualquer redução no DP após a terapia de ressincronização ativada, pode-se observar que os pacientes que apresentaram melhora da sincronia obtiveram menores valores de VDFVE (204,4 ± 100,4 ml vs. 304,3 ± 77,2 ml; p = 0,028) e VSFVE (120,2 ± 88,8 ml vs. 197,5 ± 51,6 ml; p = 0,026), bem como maiores valores de FEVE (p = 0,060). Observa-se ainda que tais pacientes apresentaram maior frequência de melhora clínica (p = 0,026). (Tabela 5)

**Tabela 5** – Descrição da melhora clínica e achados cintilográficos de volumes sistólico e diastólico finais e função ventricular esquerda segundo a melhora da sincronia ventricular esquerda

Variável	Melhora sincronia		P
	Não (N = 6)	Sim (N = 25)	
<b>Melhora clínica</b>			<b>0,026</b>
Não	4 (66,7)	4 (16)	
Sim	2 (33,3)	21 (84)	
<b>FEVE OFF (%)</b>			0,169
média ± DP	30,5 ± 8,8	39,2 ± 13,8	
<b>VDFVE OFF (ml)</b>			0,134
média ± DP	285,6 ± 64,8	223,1 ± 126,9	
<b>VSFVE OFF (ml)</b>			0,099
média ± DP	198,3 ± 56,3	140,9 ± 97,4	
<b>FEVE ON (%)</b>			0,06
média ± DP	35,5 ± 9,9	47,9 ± 14,7	
<b>VDFVE ON (ml)</b>			<b>0,028</b>
média ± DP	304,3 ± 77,2	204,4 ± 100,4	
<b>VSFVE ON (ml)</b>			<b>0,026</b>
média ± DP	197,5 ± 51,6	120,2 ± 88,8	

FONTE: Produção do próprio autor.

LEGENDA: N: número; OFF: desligada; ON: ligada; ml: mililitros; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

Analisando a associação entre a melhora da sincronia e o local do último ponto de ativação mecânica do VE, pode-se notar que a localização deste em parede lateral e ínfero-lateral, não apresentou diferença estatisticamente significativa, mas a sua ausência em parede anterior foi associada à melhora do sincronismo ( $p = 0,03$ ). (Tabela 6)

**Tabela 6** - Descrição dos achados eletrocardiográficos e cintilográficos de sincronismo segundo a melhora da sincronia ventricular esquerda

Variável	Melhora sincronia		P
	Não (N = 6)	Sim (N =25)	
<b>QRS OFF (ms)</b>			0,174
média ± DP	168,3 ± 43,1	161,8 ± 12,9	
<b>QRS ON (ms)</b>			0,442
média ± DP	140 ± 41,9	127,2 ± 21,5	
<b>H OFF (°)</b>			0,484
média ± DP	234,8 ± 69,6	211 ± 76,5	
<b>DP OFF (°)</b>			0,764
média ± DP	62,3 ± 13,3	65,9 ± 23,4	
<b>H ON (°)</b>			0,161
média ± DP	186,5 ± 69,1	141,1 ± 65,8	
<b>DP ON (°)</b>			<b>0,028</b>
média ± DP	70,4 ± 17,1	48,9 ± 22,1	
<b>Fibrose (%)</b>			0,477
média ± DP	9,2 ± 8	7,2 ± 8,9	
<b>Fibrose, n (%)</b>			0,664
Não	2 (33,3)	12 (48)	
Sim	4 (66,7)	13 (52)	
<b>Fibrose lateral e ínfero-lateral, n (%)</b>			0,567
Não	4 (66,7)	21 (84)	
Sim	2 (33,3)	4 (16)	
<b>Último ponto em parede anterior, n (%)</b>			<b>0,038</b>
Não	3 (50)	23 (92)	
Sim	3 (50)	2 (8)	
<b>Último ponto em parede lateral e inferolateral, n (%)</b>			0,654
Não	4 (66,7)	12 (48)	
Sim	2 (33,3)	13 (52)	

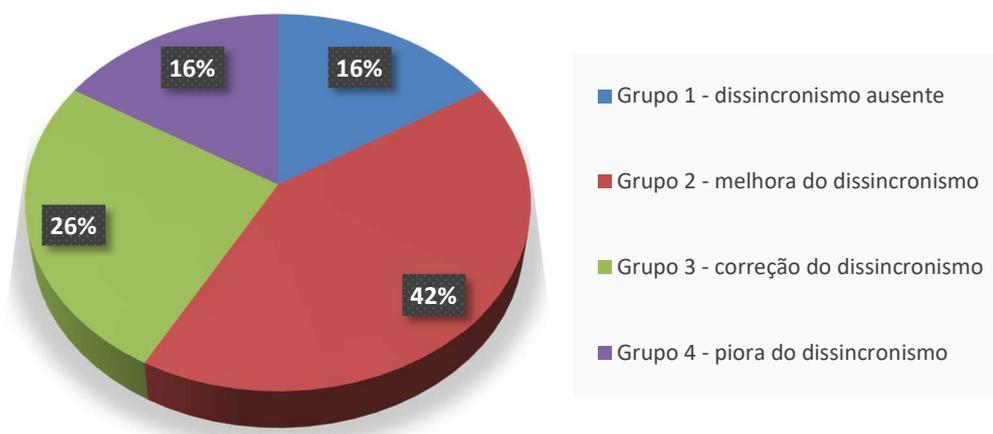
FONTE: Produção do próprio autor

LEGENDA: N: número; OFF: desligada; ON: ligada; ms: milissegundos; H: banda de histograma; DP: desvio padrão.

Ao refinar a avaliação do dissincronismo, dividindo os pacientes em 4 grupos: dissincronismo ausente (grupo 1), melhora do dissincronismo (grupo 2), correção do dissincronismo (grupo 3) e piora do dissincronismo (grupo 4), encontramos que 16%

dos pacientes pertenciam ao grupo 1, 42% ao grupo 2, 26% ao grupo 3 e 16% ao grupo 4. Estes valores foram ilustrados de forma mais elucidativa no Gráfico 1.

**Gráfico 1** – Distribuição dos pacientes segundo os grupos de dissincronismo



FONTE: Produção do próprio autor.

A tabela 7 descreve as características dos pacientes segundo tais grupos. Pode-se observar uma maior frequência de melhora clínica nos pacientes que apresentaram correção do dissincronismo (grupo 3) e melhora do dissincronismo (grupo 2), contando com 87,5% e 84,6% de respondedores, respectivamente ( $p = 0,171$ ).

Os pacientes com menores médias de acometimento miocárdico por fibrose foram aqueles em que o dissincronismo estava ausente (grupo 1) e aqueles do grupo 3,  $4 \pm 5,5\%$  e  $4,9 \pm 9,1\%$ , respectivamente. Da mesma forma, a presença de fibrose em parede lateral e ínfero-lateral teve sua menor ocorrência no grupo 3 (12,5%), seguida pelo grupo 1 (20%). (Tabela 8)

No tocante à avaliação do último ponto de ativação mecânica do ventrículo esquerdo em parede lateral e ínfero-lateral, nota-se um comportamento inverso, já que os pacientes com correção do dissincronismo (grupo 3) manifestaram as maiores frequências de ocorrência (62,5%). (Tabela 8)

O grupo 3 possui também os menores valores de VDFVE ( $p = 0,004$ ) e VSFVE ( $p = 0,003$ ) e maiores valores de FEVE ( $p = 0,006$ ), quando a terapia de resincronização encontrava-se ativada. Ainda analisando os parâmetros de volume e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, em comparação grupo a grupo, identifica-

se diferença estatisticamente significativa, quando comparados os grupos 1 com 4, 2 com 3 e 3 com 4, tanto com a TRC ligada quanto com a TRC desligada (Tabela 9).

**Tabela 7** – Descrição das características clínicas e dos achados eletrocardiográficos segundo grupos de dissincronia ventricular esquerda

Variável	Grupos de dissincronia				P
	Ausente	Melhora	Correção	Piora	
<b>Sexo, n (%)</b>					0,095
Feminino	1 (20)	6 (46,2)	7 (87,5)	3 (60)	
Masculino	4 (80)	7 (53,8)	1 (12,5)	2 (40)	
<b>Idade (anos)</b>					0,694
média ± DP	58,4 ± 11,3	61,2 ± 10,7	65,2 ± 10,8	59,6 ± 17,8	
<b>Etiologia isquêmica, n (%)</b>					> 0,999
Não	5 (100)	11 (84,6)	7 (87,5)	5 (100)	
Sim	0 (0)	2 (15,4)	1 (12,5)	0 (0)	
<b>IAM prévio, n (%)</b>					> 0,999
Não	5 (100)	11 (84,6)	7 (87,5)	5 (100)	
Sim	0 (0)	2 (15,4)	1 (12,5)	0 (0)	
<b>CF pré-TRC, n (%)</b>					0,519
II	2 (40)	2 (15,4)	2 (25)	0 (0)	
III	3 (60)	11 (84,6)	6 (75)	5 (100)	
<b>CF pós-TRC, n (%)</b>					0,839
I	2 (40)	8 (61,5)	4 (50)	2 (40)	
II	1 (20)	3 (23,1)	3 (37,5)	1 (20)	
III	2 (40)	2 (15,4)	1 (12,5)	2 (40)	
<b>Qualidade de vida pré-TRC</b>					<b>0,05</b>
média ± DP	63 ± 19,2	66,9 ± 19,1	71,4 ± 9,8	37 ± 21,4	
<b>Qualidade de vida pós-TRC</b>					0,477
média ± DP	42,4 ± 27,3	46,9 ± 18,3	46,9 ± 19,7	33 ± 20,5	
<b>Resposta clínica, n (%)</b>					0,171
Não	2 (40)	2 (15,4)	1 (12,5)	3 (60)	
Sim	3 (60)	11 (84,6)	7 (87,5)	2 (40)	
<b>Duração QRS TRC OFF (ms)</b>					0,676
média ± DP	170 ± 20	163,1 ± 15,4	159,3 ± 9,4	162 ± 44,9	
<b>Duração QRS TRC ON (ms)</b>					0,513
média ± DP	118 ± 26,8	134,6 ± 21,8	125 ± 18,5	136 ± 45,6	

FONTE: Produção do próprio autor

LEGENDA: N: número; DP: desvio padrão; IAM: infarto agudo do miocárdio; CF: classe funcional; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; OFF: desligada; ON: ligada; ms: milissegundos

**Tabela 8** – Descrição dos achados cintilográficos segundo os grupos de dissincronia ventricular esquerda

Variável	Grupos de dissincronia				P
	Ausente	Melhora	Correção	Piora	
<b>H TRC OFF (°)</b>					<b>&lt;0,001</b>
média ± DP	109,6 ± 10,9	273,8 ± 39,8	159,9 ± 31,9	259,4 ± 39,3	
<b>DP TRC OFF (°)</b>					<b>&lt;0,001</b>
média ± DP	35,2 ± 4,6	85,4 ± 12,9	49,9 ± 5,9	67,6 ± 4,2	
<b>FEVE OFF (%)</b>					<b>0,003</b>
média ± DP	46,4 ± 8,3	30,3 ± 9,4	49,13 ± 13,1	29 ± 9	
<b>VDFVE OFF (ml)</b>					<b>0,003</b>
média ± DP	163,4 ± 30,9	299,9 ± 131,7	134,75 ± 50,5	300,2 ± 60,6	
<b>VSFVE OFF (ml)</b>					<b>0,001</b>
média ± DP	89,4 ± 29,7	202,7 ± 96,4	71,6 ± 40,7	211,6 ± 51,5	
<b>H TRC ON (°)</b>					<b>&lt;0,001</b>
média ± DP	85,8 ± 18,8	192,2 ± 48,6	87,6 ± 23,8	203,6 ± 61,5	
<b>DP TRC ON (°)</b>					<b>&lt;0,001</b>
média ± DP	30,2 ± 7,2	65,9 ± 16,4	31,8 ± 8,8	76,7 ± 8,2	
<b>FEVE ON (%)</b>					<b>0,006</b>
média ± DP	50,4 ± 7,9	40 ± 12,7	58,6 ± 13,7	34 ± 10,3	
<b>VDFVE ON (ml)</b>					<b>0,004</b>
média ± DP	170,8 ± 32,8	260,5 ± 108,4	137,1 ± 45,2	320,2 ± 74,6	
<b>VSFVE ON (ml)</b>					<b>0,003</b>
média ± DP	86,6 ± 28,8	170 ± 95,2	61,5 ± 41,1	211,2 ± 43,9	
<b>Fibrose, n(%)</b>					0,483
Não	2 (40)	2 (15,4%)	1 (12,5%)	3 (60)	
Sim	3 (60)	11 (84,6%)	7 (87,5%)	2 (40)	
<b>Fibrose (%)</b>					0,311
média ± DP	4 ± 5,5	10 ± 8,4	4,9 ± 9,1	9 ± 8,9	
<b>Fibrose em parede lateral e inferolateral, n (%)</b>					>0,999
Não	4 (80)	10 (76,9)	7 (87,5)	4 (80)	
Sim	1 (20)	3 (23,1)	1 (12,5)	1 (20)	
<b>Último ponto lateral e inferolateral, n (%)</b>					0,718
Não	2 (40)	8 (61,5)	3 (37,5)	3 (60)	
Sim	3 (60)	5 (38,5)	5 (62,5)	2 (40)	

FONTES: Produção do próprio autor.

LEGENDA: H: banda de histograma; DP: desvio padrão; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; N: número; OFF: desligada; ON: ligada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo, ml: mililitros.

**Tabela 9** - Comparação das variáveis de volume e função ventricular esquerda entre os grupos de dissincronismo

Variável	P valor de comparação entre grupos					
	1 com 2	1 com 3	1 com 4	2 com 3	2 com 4	3 com 4
VDFVE OFF	<b>0,029</b>	0,296	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	> 0,999	<b>&lt;0,001</b>
VSFVE OFF	<b>0,001</b>	0,551	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	> 0,999	<b>&lt;0,001</b>
FEVE OFF	<b>&lt;0,001</b>	0,998	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	> 0,999	<b>&lt;0,001</b>
VDFVE ON	0,181	0,197	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	0,767	<b>&lt;0,001</b>
VSFVE ON	0,144	0,355	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,693	<b>&lt;0,001</b>
FEVE ON	0,165	0,751	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,851	<b>&lt;0,001</b>

FONTE: Produção do próprio autor

LEGENDA: VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

**Tabela 10** – Descrição das características clínicas, achados eletrocardiográficos e cintilográficos segundo melhora clínica

Variável	Melhora critérios clínicos		P
	Não (N = 8)	Sim (N =23)	
<b>Sexo, n (%)</b>			0,097
Feminino	2 (25)	15 (65,2)	
Masculino	6 (75)	8 (34,8)	
<b>Idade (anos)</b>			0,645*
média ± DP	64,1 ± 10,8	61,7 ± 12,2	
<b>Etiologia isquêmica, n (%)</b>			>0,999
Não	7 (87,5)	21 (91,3)	
Sim	1 (12,5)	2 (8,7)	
<b>IAM prévio, n (%)</b>			>0,999
Não	7 (87,5)	21 (91,3)	
Sim	1 (12,5)	2 (8,7)	
<b>CF Pré-TRC, n (%)</b>			0,298
II	0 (0)	6 (26,1)	
III	8 (100)	17 (73,9)	
<b>CF Pós-TRC, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
I	0 (0)	15 (65,2)	
II	0 (0)	8 (34,8)	
III	8 (100)	0 (0)	
<b>Qualidade de vida pré-TRC (pontos)</b>			0,752
média ± DP	58,5 ± 27,3	64 ± 17,9	
<b>Qualidade de vida pós-TRC (pontos)</b>			0,391
média ± DP	52,5 ± 29,1	40,9 ± 15,8	
<b>Duração QRS TRC OFF (ms)</b>			<b>0,032</b>
média ± DP	171,3 ± 36,8	160,2 ± 12,3	
<b>Duração QRS TRC ON (ms)</b>			0,405
média ± DP	137,5 ± 40,3	127 ± 19,9	

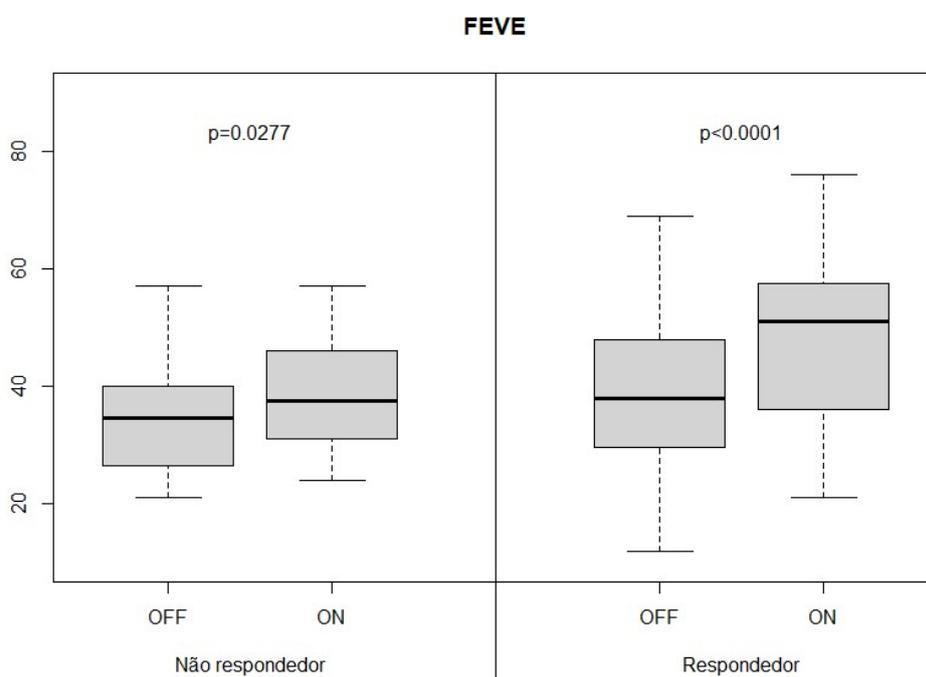
FONTE: Produção do próprio autor

LEGENDA: N: número; DP: desvio padrão; IAM: infarto agudo do miocárdio; CF: classe funcional; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; OFF: desligada; ON: ligada; ms: milissegundos.

Quando examinada a melhora clínica, 23 (74,1%) pacientes foram tidos como respondedores e 8 (25,9%) como não respondedores. A Tabela 10 descreve as características clínicas e eletrocardiográficas desses 2 grupos.

Em análise comparativa entre os volumes ventriculares e a função ventricular esquerda, nota-se que os pacientes tidos como respondedores apresentaram aumento significativo da FEVE ( $38,4 \pm 14,1$  vs.  $47,9 \pm 15,3$ ;  $p < 0,001$ ) (Gráfico 2) e redução estatisticamente significativa do volume sistólico final ( $141,8 \pm 93,4$  vs.  $119,1 \pm 83,9$ ;  $p < 0,001$ ) (Gráfico 3). O volume diastólico final não apresentou redução estatisticamente significativa ( $224,52 \pm 126$  vs.  $201,9 \pm 94$ ;  $p = 0,291$ ) (Gráfico 4). Em contrapartida, os pacientes tidos como não respondedores não apresentaram mudanças significativas em todos os parâmetros descritos acima.

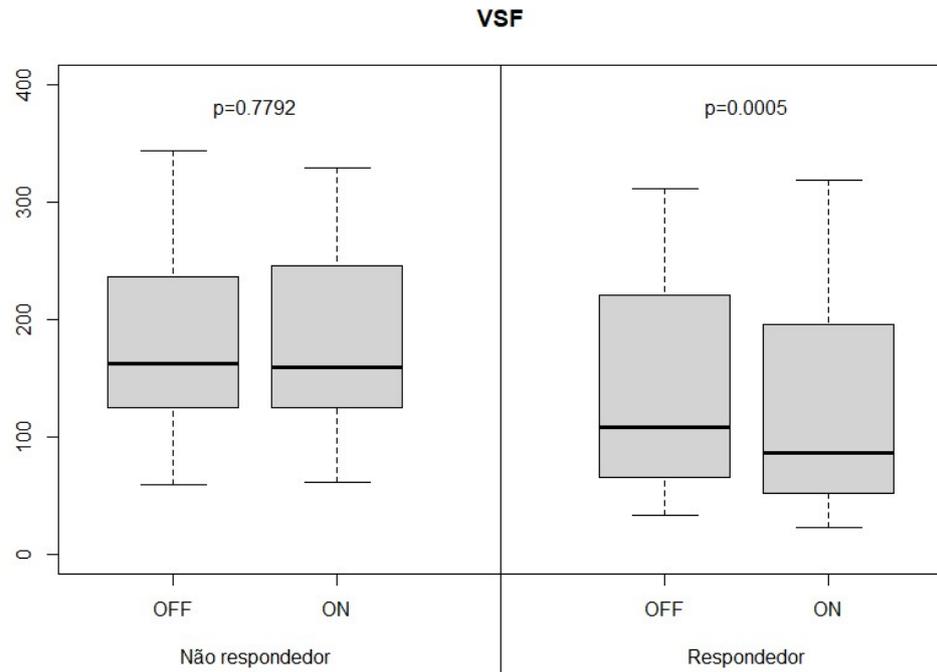
**Gráfico 2** – Comparação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo com a terapia de ressincronização cardíaca ligada e desligada segundo a melhora clínica



FONTE: Produzido pelo próprio autor

LEGENDA: FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; OFF: desligada; ON: ligada.

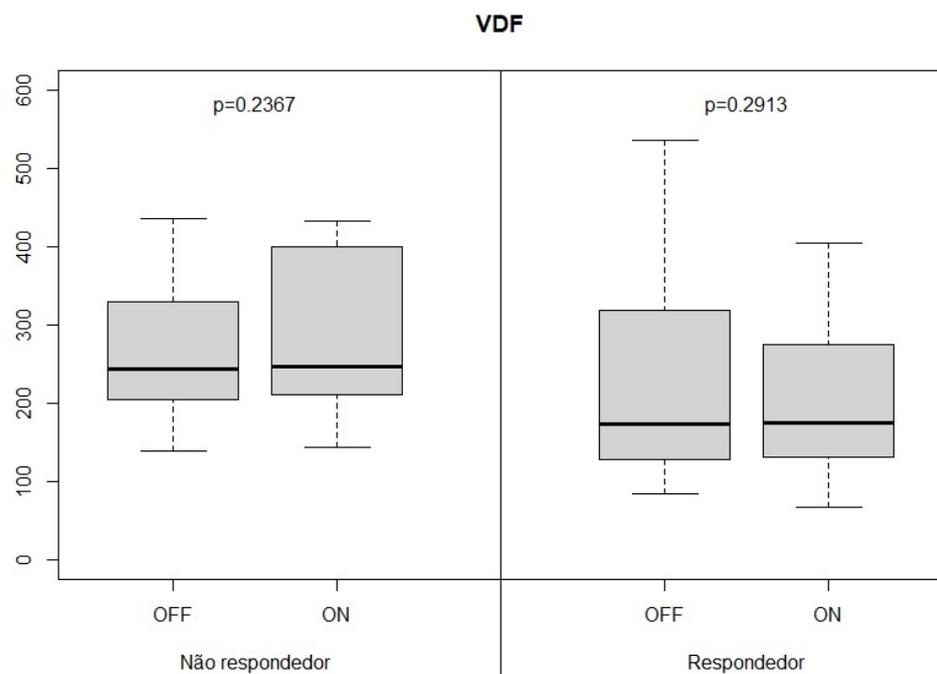
**Gráfico 3** – Comparação do volume sistólico final do ventrículo esquerdo com a terapia de ressincronização cardíaca ligada e desligada segundo a melhora clínica



FONTE: Produzido pelo próprio autor

LEGENDA: VSF: Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; OFF: desligada; ON: ligada.

**Gráfico 4** – Comparação do volume diastólico final do ventrículo esquerdo com a terapia de ressincronização cardíaca ligada e desligada segundo a melhora clínica



FONTE: Produzido pelo próprio autor

LEGENDA: VDF: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; OFF: desligada; ON: ligada.

A Tabela 11 revela que a média de fibrose foi estatisticamente maior em pacientes não respondedores ( $12,9 \pm 5,5\%$  vs.  $5,7 \pm 8,4\%$ ;  $p = 0,033$ ); ao passo que, o percentual de localização do último ponto de ativação nas paredes lateral e ínfero-lateral foi estatisticamente menor em pacientes não respondedores ( $12,5\%$  vs.  $56,5\%$ ;  $p = 0,045$ ).

**Tabela 11 – Descrição dos achados cintilográficos de sincronismo segundo melhora clínica**

Variável	Melhora critérios clínicos		P
	Não (N = 8)	Sim (N =23)	
<b>H TRC OFF (°)</b>			0,699*
média ± DP	224,6 ± 85,1	212,5 ± 72,6	
<b>DP TRC OFF (°)</b>			0,939*
média ± DP	64,8 ± 23	65,5 ± 21,8	
<b>H TRC ON (°)</b>			0,786
média ± DP	151,5 ± 61,5	149,3 ± 71,2	
<b>DP TRC ON (°)</b>			0,416
média ± DP	59,6 ± 25,7	50,8 ± 21,7	
<b>Fibrose, n (%)</b>			<b>0,003</b>
Não	0 (0)	14 (60,9)	
Sim	8 (100)	9 (39,1)	
<b>Fibrose (%)</b>			<b>0,033</b>
média ± DP	12,9 ± 5,5	5,7 ± 8,4	
<b>Fibrose em parede lateral e ínfero-lateral, n (%)</b>			<b>0,026</b>
Não	4 (50)	21 (91,3)	
Sim	4 (50)	2 (8,7)	
<b>Último ponto lateral e ínfero-lateral, n (%)</b>			<b>0,037</b>
Não	7 (87,5)	9 (39,1)	
Sim	1 (12,5)	14 (60,9)	

FONTE: Produção do próprio autor

LEGENDA: N: número; H: banda de histograma; DP: desvio padrão; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; OFF: desligada; ON: ligada.

## 6) DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo demonstraram que a melhora da sincronia mecânica ventricular esquerda está associada à resposta clínica, bem como, a presença de fibrose e o último ponto de ativação mecânica do ventrículo esquerdo localizado na parede lateral e ínfero-lateral são fatores preditores de resposta clínica à terapia de ressincronização cardíaca.

A TRC surgiu em meados dos anos 90, e desde então, vem sendo considerada uma grande aliada no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca em estágio avançado. Os critérios de seleção tradicionais incluem: disfunção sistólica grave (FEVE <35%) sintomática (classe funcional de NYHA II a IV) à despeito de terapia medicamentosa otimizada, associada a um alargamento do complexo QRS (>130ms), na presença ou não de morfologia de BRE. (1,33,46)

Um dos importantes mecanismos que leva ao benefício da TRC é que ela reverte o remodelamento ventricular, manifesto por uma diminuição significativa nas dimensões sistólica e diastólica finais do VE, juntamente com uma diminuição da área do jato regurgitante mitral. (47) Usando os critérios anteriormente descritos, estudos iniciais revelaram que tal terapia demonstrou efeitos benéficos na hemodinâmica cardíaca e na função sistólica do ventrículo esquerdo. (23–25)

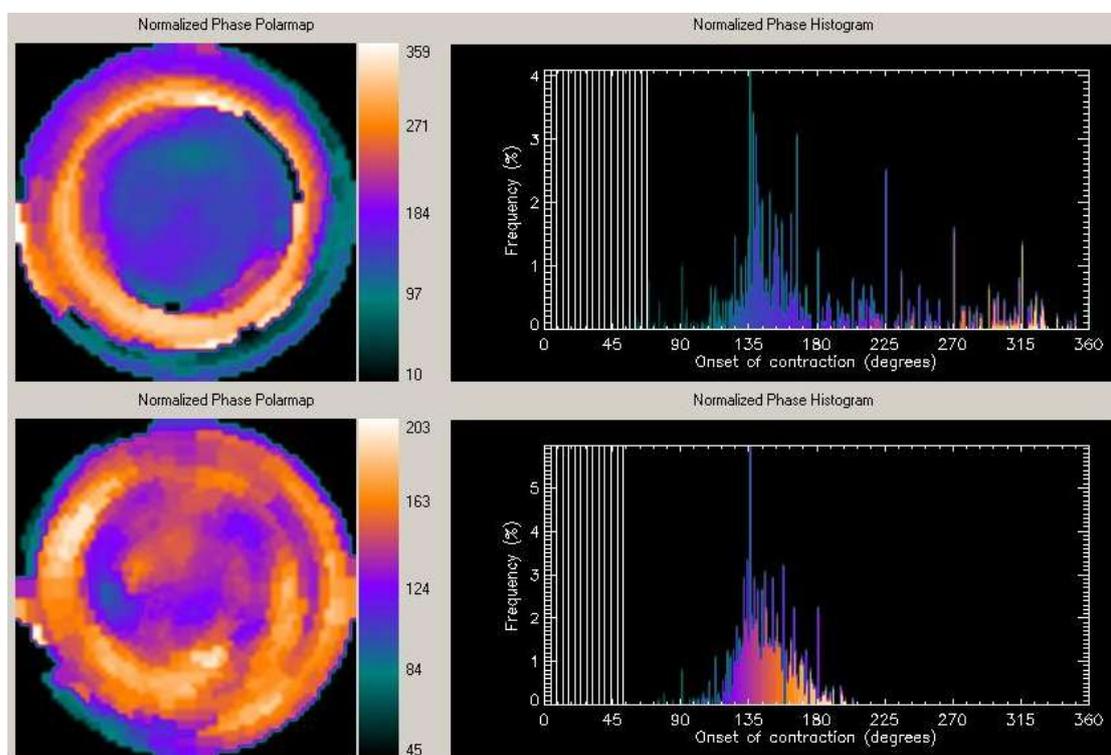
Posteriormente, ensaios clínicos maiores culminaram por mostrar desfechos clínicos relevantes, com melhora nos sintomas de IC, na FEVE, na capacidade de exercício e na mortalidade. Entretanto, revelaram também que 20-30% dos pacientes submetidos ao implante desse dispositivo, não respondem à TRC. (28,29,48)

No presente estudo, obteve-se resultados semelhantes. Considerando a amostra em sua totalidade, pode-se observar uma melhora na qualidade de vida, demonstrada pela redução na pontuação do MLHFQ ( $62,58 \pm 20,4$  vs.  $43,94 \pm 20,2$ ;  $p < 0,001$ ) e melhora nos sintomas de IC, com redução da média da CF ( $2,81 \pm 0,4$  vs.  $1,71 \pm 0,8$ ,  $p < 0,001$ ), ao avaliarmos retrospectivamente o período pré-implante do dispositivo e o pós-implante.

Além do mais, segundo Bleeker et al., a ressincronização cardíaca após implante de TRC é um fenômeno agudo e capaz de predizer resposta clínica em 6 meses, uma vez que, mesmo havendo um dissincronismo basal, se a TRC não melhorou a dissincronia imediatamente após o implante, essa terá uma baixa

probabilidade de melhora durante 6 meses de acompanhamento. (49) (Figura 4 e Figura 5)

**Figura 4** – Exemplo de paciente com melhora do dissincronismo após ativação da terapia de ressincronização cardíaca



FONTE: Produção do próprio autor

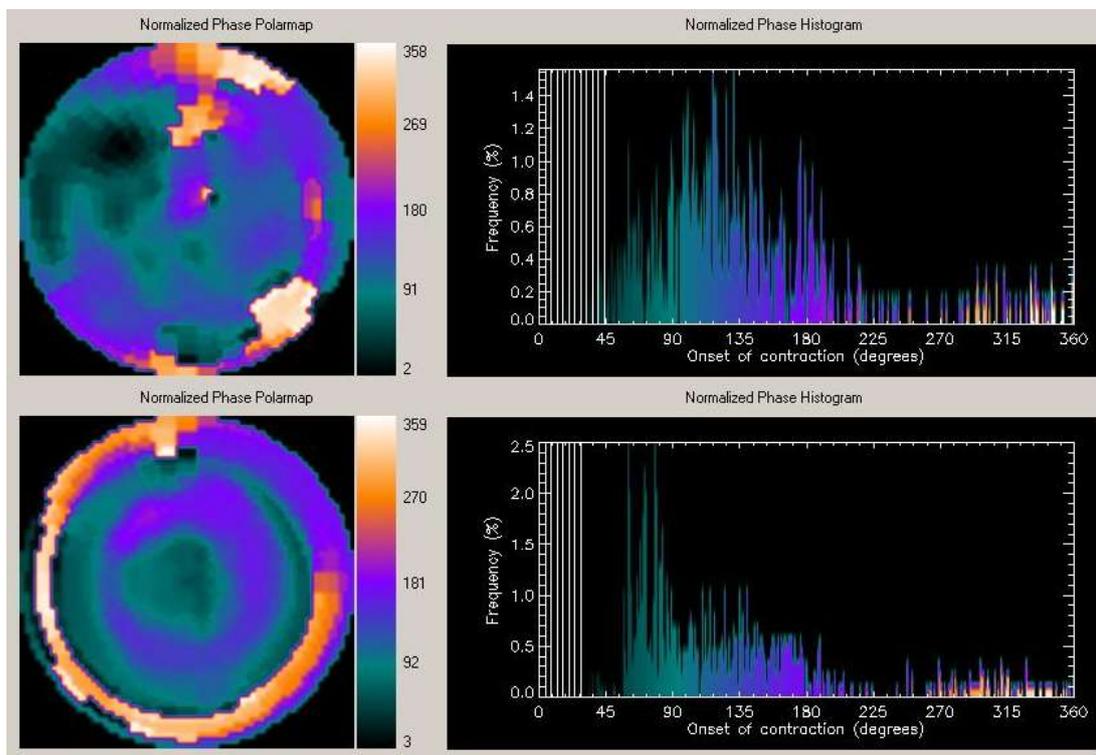
LEGENDA: Avaliação do dissincronismo em um mesmo paciente:

A: Terapia de ressincronização cardíaca desligada.

B: Terapia de ressincronização cardíaca ligada

Seguindo tal conceito, o estudo atual comparou os achados de função e dimensões cardíacas, quando a TRC se encontrava desativada com os de quando a TRC estava ativada, e observou um efeito de remodelamento reverso positivo, ao revelar uma redução do VSFVE ( $p = 0,005$ ), redução do VDFVE ( $p = 0,307$ ) e elevação da FEVE ( $p < 0,001$ ). Apesar disso, 8 dos 31 pacientes envolvidos neste estudo (25%) foram classificados como não respondedores clinicamente, frequência esta semelhante à descrita na literatura.

**Figura 5** – Exemplo de paciente com ausência de melhora do dissincronismo após ativação da terapia de ressincronização cardíaca



FONTE: Produção do próprio autor

LEGENDA: Avaliação do dissincronismo em um mesmo paciente:

A: Terapia de ressincronização cardíaca desligada.

B: Terapia de ressincronização cardíaca ligada

Diante dos custos elevados relacionados à TRC, surgiu a necessidade de um melhor entendimento dos mecanismos por trás da resposta clínica ou da falha desta, visando assim uma melhor seleção dos pacientes que realmente se beneficiarão com esta terapia.

Sabe-se que um QRS largo por si só indica um dissincronismo elétrico do ventrículo esquerdo, no entanto, este nem sempre está associado a um dissincronismo mecânico, tal fato pode ocorrer em até 30% dos pacientes com QRS >120ms. (37,50,51) Cada vez mais, estudos recentes reforçam a influência da presença de dissincronismo mecânico na resposta à TRC, e apesar disso, o mesmo ainda não faz parte dos critérios de indicação de implante de ressincronizador. (9,52)

Atualmente, diferentes técnicas de imagem não invasivas estão disponíveis para a avaliação do DMVE em pacientes encaminhados para TRC, incluindo ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca e as técnicas de medicina nuclear. (43,45,53) Neste estudo, utilizou-se para a análise do sincronismo a cintilografia de perfusão miocárdica pela técnica de gated-SPECT. Tal método permite avaliar o DMVE, usando as funções harmônicas de Fourier, ao criar séries de imagens

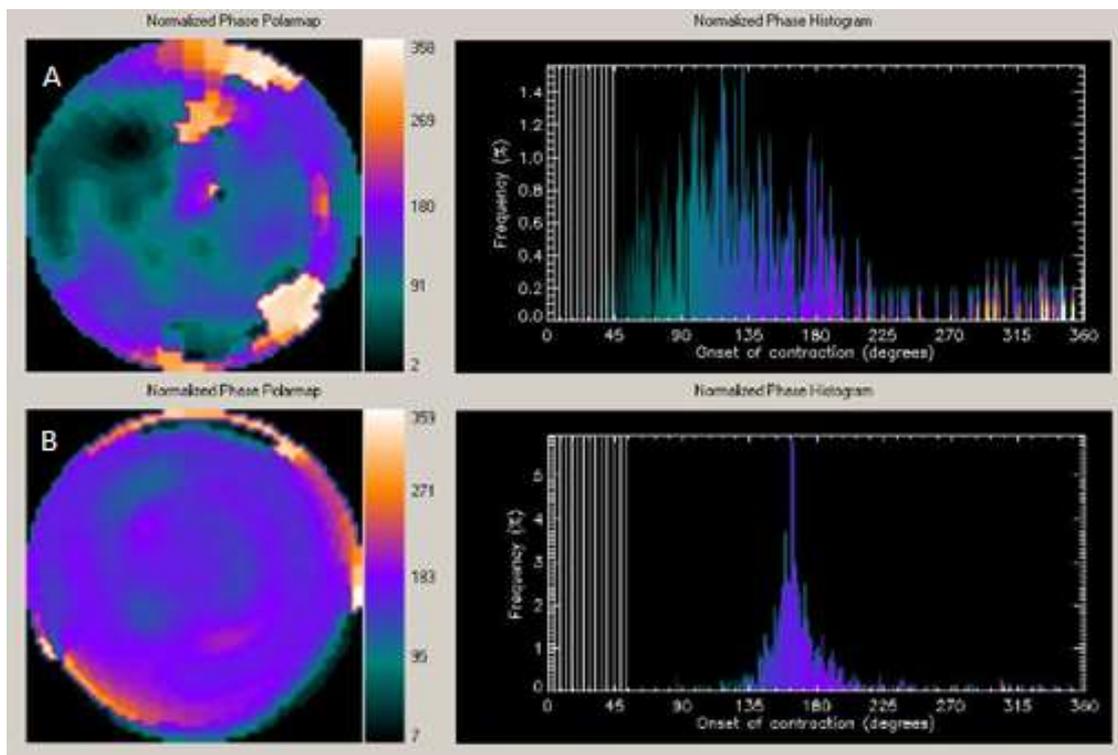
tridimensionais do VE, que correspondem a pontos de tempo sequenciais no ciclo cardíaco, e determinam a variabilidade em que diferentes segmentos de VE contraem ou relaxam no tempo. (54) Isto é chamado análise de fase e os parâmetros quantitativos mais utilizados derivados da mesma são: o desvio padrão de fase e a largura da banda de histograma. (38,43)

As atribuições da análise de fases vão além do poder diagnóstico, Henneman et al., em estudo visando avaliar o papel da CPM em prever resposta à TRC, avaliaram uma população de 42 pacientes com IC submetidos à tal terapia e encontrou que respondedores (71%) e não respondedores (29%) tinham características basais comparáveis, exceto pela largura de banda do histograma ( $175^\circ \pm 63$  vs.  $117^\circ \pm 51$ ;  $p < 0,01$ ) e desvio padrão de fase ( $56,3^\circ \pm 19,9$  vs.  $37,1^\circ \pm 14,4$ ;  $p < 0,01$ ), que foram significativamente maiores nos respondedores em comparação com os não respondedores. Através da análise de curva ROC, postulou-se que um ponto de corte de  $135^\circ$  para a largura de banda do histograma (sensibilidade e especificidade de 70%) e de  $43^\circ$  para o DP de fase (sensibilidade e especificidade de 74%) poderia ser usado para prever a resposta à TRC. (9)

Nos pacientes avaliados nesta amostra, a média do H foi  $215,6 \pm 74,7^\circ$  e a do DP foi  $65,3 \pm 21,7^\circ$ , quando a TRC estava desativada, porém ao dividir a amostra segundo resposta clínica, tais dados não apresentaram diferença estatisticamente significativa, sendo a média de H dos respondedores  $212,5 \pm 72,6^\circ$  vs.  $224,6 \pm 85,1^\circ$  dos não respondedores ( $p = 0,699$ ) e a média de DP dos respondedores  $64,8 \pm 23^\circ$  vs.  $65,5 \pm 21,8$  dos não respondedores ( $p = 0,939$ ).

Como a avaliação de resposta clínica representou um objetivo secundário neste estudo, uma possível causa para tal discordância com a literatura é um pequeno tamanho amostral. Outro dado a ser considerado é que, como demonstrado anteriormente, por não fazer parte dos critérios de seleção atuais para implante do dispositivo, o dissincronismo mecânico não esteve presente em todos os participantes, o que acabou por configurar uma heterogeneidade da amostra em relação ao DMVE. (Figura 6)

**Figura 6** – Avaliação do dissincronismo em pacientes com terapia de ressincronização cardíaca desligada



FONTE: Produção do próprio autor

LEGENDA: Exemplo de avaliação do dissincronismo com terapia de ressincronização cardíaca desligada em 2 pacientes da amostra, revelando a heterogeneidade em relação ao grau de dissincronismo basal. A: Dissincronismo presente. B: Dissincronismo ausente

Para minimizar tal efeito, e avaliar melhor a influência do dissincronismo na avaliação global dos pacientes, os mesmos foram analisados sobre 2 óticas diferentes: uma, que observou a melhora no sincronismo, ou seja, uma redução no valor do DP em relação ao basal, independente do valor deste último; e outra, que dividiu os pacientes em 4 grupos segundo o dissincronismo: grupo 1, DMVE ausente com TRC desativada; grupo 2, melhora no DMVE após ativação de TRC, porém sem correção do mesmo; grupo 3, correção do DMVE após ativação de TRC; e grupo 4, piora do DMVE após ativação de TRC.

Peix et al. em estudo multicêntrico, envolvendo 10 centros de 8 países diferentes, encontraram que o dissincronismo mecânico basal do VE não foi associado ao desfecho primário de melhora de pelo menos 1 dos seguintes parâmetros: redução  $\geq 1$  classe de NYHA, aumento na FEVE  $\geq 5\%$ , redução no VSFVE  $\geq 15\%$  e redução  $\geq 5$  pontos no MLHFQ. No entanto, a redução no DP basal foi associada ao desfecho primário (OR = 1,04; IC de 95% = 1,01-1,07; p = 0,007). Uma melhora no DP de 4° foi associada à maior razão de verossimilhança positiva de 7,4 para um resultado clínico

favorável, indicando que uma redução de dissincronia, medida pelo DP, pode predizer resposta clínica. (55)

Da mesma forma, neste estudo se pode observar, nos pacientes que apresentaram melhora na sincronia, maior frequência de melhora clínica ( $p = 0,026$ ), bem como menores volumes sistólico e diastólico finais de VE ( $p = 0,026$  e  $p = 0,028$ , respectivamente). Quando avaliados através dos grupos de dissincronismo, aquele que apresentou correção do mesmo teve o mais expressivo remodelamento ventricular reverso dentre os demais, contando com os maiores valores de FEVE ( $p = 0,006$ ) e, novamente, menores valores de VSFVE e VDFVE ( $p = 0,003$  e  $p = 0,004$ , respectivamente).

Assim como a dissincronia mecânica preexistente ou a melhora nos parâmetros de sincronia, a presença, a localização e a extensão da fibrose miocárdica e o posicionamento do eletrodo de estimulação no ventrículo esquerdo (VE), considerando a região da estimulação do VE e a área da última ativação mecânica, parecem ser fatores importantes na predição do resultado da TRC. (53)

O racional da TRC é baseado na melhoria da condutância ventricular elétrica intrínseca, estimulando os ventrículos de maneira sincronizada. (6) Para otimizar a sincronicidade da contração do VE, o eletrodo de estimulação do VE deveria ser implantado no local preciso de última ativação eletromecânica, em um segmento viável. Teoricamente, esse posicionamento resultaria em uma resincronização ideal. (53,55)

Até a presente data, o eletrodo de estimulação do VE geralmente está posicionado na veia lateral ou póstero-lateral do seio coronário, justificada por uma maior resposta hemodinâmica quando a parede lateral livre é estimulada em comparação à parede anterior. (56) No entanto, diversos estudos já demonstraram que, apesar de a parede ínfero-lateral ser a localização mais comum da região de última ativação mecânica em pacientes elegíveis à TRC, a mesma pode variar significativamente nessa população. (53,57,58) Assim como em Becker et al. e Yu et al., a predominância da localização do ponto de última ativação mecânica na parede ínfero-lateral e lateral também foi observada neste estudo (48,4%). (58,59)

Outra análise incluindo 90 pacientes, realizada por Boogers et al., avaliou a relação entre o local de última ativação mecânica, definida pela CPM, a posição do eletrodo do VE e resposta à TRC; e concluiu que, pacientes com posição concordante das duas primeiras, apresentaram maior taxa de resposta à TRC (79% vs. 26%,  $p <$

0,01) e melhora significativa no remodelamento reverso e na função sistólica do VE, enquanto pacientes com posição discordante não apresentaram melhora significativa. (53)

Da mesma forma, Zhang et al. descreveram que estimular o VE na posição indicada pelo gated-SPECT foi associado com melhora prognóstica em longo prazo, a partir de um desfecho composto de mortalidade por todas as causas ou reinternação por IC ( $p = 0,18$ ), além de melhor resposta volumétrica (75,6% de respondedores na estimulação concordante com os segmentos recomendados vs. 51,9% de respondedores na estimulação discordante;  $P = 0,043$ ). (60)

A população do presente estudo teve sua terapia de ressincronização implantada previamente ao início do mesmo, seguindo a estratégia convencional de implante, onde a localização do eletrodo do VE se dá na parede lateral, sem orientação por imagem. Em concordância com os ensaios anteriores, observou-se uma maior frequência de melhora clínica, nos pacientes com ponto de última ativação mecânica em parede lateral e infero-lateral (93,3% vs. 6,7%;  $p = 0,037$ ), ou seja, naqueles onde ocorrera concordância entre a região estimulada do VE e o ponto de última ativação mecânica.

Uma outra explicação potencial para a falta de ressincronização do VE pode ser a presença de grandes áreas de tecido cicatricial em todo o ventrículo esquerdo (carga total da cicatriz) ou a presença de tecido cicatricial na área do eletrodo de estimulação VE. (49) Em 2006, Bleeker et al. demonstraram em 40 pacientes que a TRC é incapaz de reduzir a dissincronia na presença de tecido cicatricial no segmento infero-lateral do VE. Como resultado, em contraste com pacientes sem fibrose em parede infero-lateral, aqueles que a apresentavam, exibiram uma baixa taxa de resposta clínica (15% vs. 81%;  $p < 0,05$ ), além de uma ausência de melhora nos parâmetros ecocardiográficos. (61)

Adelstein et al. também demonstraram que a presença de fibrose miocárdica adjacente à posição do eletrodo ventricular esquerdo estava relacionada de forma negativa com o aumento da fração de ejeção ventricular esquerda 6 meses após a TRC. (62) Posteriormente, estudo maior publicado pelo mesmo grupo, envolvendo 620 pacientes, demonstrou que uma alta carga de fibrose estava associada à ausência de melhora funcional do VE, ausência de remodelamento reverso e pior sobrevida ( $P \leq 0,01$ ), classificando a mesma como o mais poderoso preditor independente de resultados com a TRC. (63)

A presença de tecido cicatricial provavelmente impede uma ativação normal do miocárdio porque a frente de ativação é retardada ou interrompida por grandes áreas de tecido cicatricial, resultando em falta de ressincronização do VE. (49) Corroborando os achados acima descritos, neste estudo, os pacientes que não apresentavam dissincronismo basal e aqueles que apresentaram correção do dissincronismo foram os que apresentaram menor carga de fibrose.

Fibrose também esteve associada à melhora clínica, tendo sido significativamente mais frequente dentre os não-respondedores (100% vs. 39,1%;  $p = 0,030$ ), assim como maior carga de fibrose também foi encontrada nesse grupo de pacientes ( $12,9 \pm 5,5\%$  vs.  $5,7 \pm 8,4\%$ ;  $p = 0,033$ ). A localização do tecido cicatricial nas paredes lateral e ínfero-lateral do VE também apresentou comportamento semelhante, sendo mais frequente dentre os não-respondedores (50% vs. 8,7%;  $p = 0,026$ ).

Com o exposto até o momento, pode-se observar que a predição de quem se beneficiará com a TRC é um complexo quebra-cabeça, e uma análise detalhada de todas as peças que o compõem se faz estritamente necessária. Nesse cenário, a CPM consegue trazer, em um único exame, informações sobre a dissincronia mecânica pré-existente do VE, a presença e localização da fibrose miocárdica, bem como o local da última ativação mecânica. De tal maneira, traz como perspectiva futura a utilização desse método como ferramenta de grande valia na seleção e no seguimento dos pacientes encaminhados à TRC.

Algumas limitações precisam ser reconhecidas, como o fato dos resultados do estudo serem baseadas em um número relativamente pequeno de pacientes. Por se tratar de estudo que tinha como intuito refletir uma população real, o mesmo contou com poucos critérios de exclusão, e os pacientes acabaram por apresentar múltiplas comorbidades, assim como certa heterogeneidade quanto à etiologia da insuficiência cardíaca, às medicações utilizadas e ao tempo de implante do dispositivo de ressincronização.

## 7) CONCLUSÕES

Com os resultados obtidos, pode-se concluir que, no grupo estudado, a terapia de ressincronização cardíaca mostrou-se capaz de melhorar o sincronismo mecânico do ventrículo esquerdo.

Conclui-se também que a melhora da sincronia mecânica está significativamente associada à melhora clínica, assim como a um marcante remodelamento reverso, representado por uma redução dos volumes do ventrículo esquerdo e aumento da fração de ejeção.

Observa-se ainda que presença de fibrose e a última região de ativação mecânica localizada em parede lateral e ínfero-lateral são fatores preditores de resposta à terapia de ressincronização cardíaca.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS \***

1. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436–539.
2. da Cunha Sales M, Souza LD, Frota Filho JD, Ioschpe L, Zimmerman MRNP, Lucchese FA. INDICAÇÕES DE TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA. *Cep.* 90020:090.
3. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285(26):1441–1446.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation [Internet].* 5 de março de 2019 [citado 7 de setembro de 2020];139(10). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000659>
5. Benz DC, Pazhenkottil AP. *Cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure: Effect on right ventricular function.* Springer; 2019.
6. Authors/Task Force Members, Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace.* 1º de agosto de 2013;15(8):1070–118.
7. Tavazzi L. *Ventricular pacing: a promising new therapeutic strategy in heart failure. For whom?* Oxford University Press; 2000.
8. Tavares A, Peclat T, Lima RSL. Prevalence and predictors of left intraventricular dyssynchrony determined by phase analysis in patients undergoing gatedSPECT myocardial perfusion imaging. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32(5):845–852.
9. Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, Bleeker GB, Ypenburg C, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? *J Nucl Med.* 2007;48(7):1104–1111.
10. Nguyễn UC, Verzaal NJ, van Nieuwenhoven FA, Vernooy K, Prinzen FW. Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy. *Ep Eur.* 2018;20(12):1898–1909.
11. Durrer D, Van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation.* 1970;41(6):899–912.

---

\* De acordo com estilo Vancouver.

12. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN, Failure D of VAST of AT in CH. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143(6):1085–1091.
13. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E. Reduced Ventricular Volumes and Improved Systolic Function With Cardiac Resynchronization Therapy: A Randomized Trial Comparing Simultaneous Biventricular Pacing, Sequential Biventricular Pacing, and Left Ventricular Pacing. *Circulation*. 24 de abril de 2007;115(16):2136–44.
14. Ritter P, Delnoy PPH, Padeletti L, Lunati M, Naegele H, Borri-Brunetto A, et al. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace*. 1º de setembro de 2012;14(9):1324–33.
15. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace*. 2009;11(suppl\_5):v10–v14.
16. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit. *Circulation*. 2004;109(3):300–307.
17. Zipes DP, Bonow B, Libby L, Mann DL, Zipes D. Braunwald Tratado de Doenças Cardiovascular. Elsevier Brasil; 2017.
18. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):194–201.
19. Seidl K, Rameken M, Vater M, Senges J. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Chronic Heart Failure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2002;2(4):219–226.
20. Hochleitner M, Hörtnagl H, Ng C-K, Hörtnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1990;66(2):198–202.
21. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(4):967–973.
22. Askenazi J, Alexander JH, Koenigsberg DI, Belic N, Lesch M. Alteration of left ventricular performance by left bundle branch block simulated with atrioventricular sequential pacing. *Am J Cardiol*. 1984;53(1):99–104.
23. Bakker PF. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17:820.
24. Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(2):294–300.
25. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(7):1825–1831.

26. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med*. 22 de março de 2001;344(12):873–80.
27. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845–1853.
28. Cleland JG, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539–1549.
29. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. *J Card Fail*. 2000;6(3):276–285.
30. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2003;289(6):730–740.
31. Salukhe TV, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. Elsevier; 2004.
32. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *Jama*. 2007;297(22):2502–2514.
33. 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 J Heart Fail*. 2016;18(8):891–975.
34. Zafrir N. Left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with coronary artery disease. Springer; 2017.
35. Saxon LA, Ellenbogen KA. Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *Circulation*. 2003;108(9):1044–1048.
36. Gold MR, Thébault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation*. 2012;126(7):822–829.
37. Reis CCW, Nascimento EA do, Dias FBR, Ribeiro ML, Wanderley APB, Batista LA, et al. Applicability of Myocardial Perfusion Scintigraphy in the Evaluation of Cardiac Synchronization. *Arq Bras Cardiol - IMAGEM Cardiovasc* [Internet].

2017 [citado 7 de setembro de 2020];30(2). Disponível em:  
<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2318-8219.20170013>

38. Chen J, Garcia EV, Folks RD, Cooke CD, Faber TL, Tauxe EL, et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol*. 2005;12(6):687–695.
39. Fudim M, Dalgaard F, Fathallah M, Iskandrian AE, Borges-Neto S. Mechanical dyssynchrony: How do we measure it, what it means, and what we can do about it. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 29 de maio de 2019 [citado 8 de setembro de 2020]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12350-019-01758-0>
40. Aguadé-Bruix S, Romero-Farina G, Candell-Riera J, Pizzi MN, García-Dorado D. Mechanical dyssynchrony according to validated cut-off values using gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(3):999–1008.
41. Petretta M, Petretta A, Cuocolo A. Assessment of asynchrony by gated myocardial perfusion imaging improves patient management: Pro. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(2):532–535.
42. Zafrir N, Nevzorov R, Bental T, Strasberg B, Gutstein A, Mats I, et al. Prognostic value of left ventricular dyssynchrony by myocardial perfusion-gated SPECT in patients with normal and abnormal left ventricular functions. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(3):532–540.
43. Marsan NA, Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, Dibbets P, Ghio S, et al. Left ventricular dyssynchrony assessed by two three-dimensional imaging modalities: phase analysis of gated myocardial perfusion SPECT and tri-plane tissue Doppler imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(1):166–173.
44. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *echocardiography*. 2008;2608:2616.
45. Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW, McVeigh ER. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1º de março de 1999;276(3):H881–91.
46. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):1495–1539.
47. 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*. 22 de abril de 2003;107(15):1985–90.

48. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(1):111–118.
49. Bleeker GB, Mollema SA, Holman ER, Van De Veire N, Ypenburg C, Boersma E, et al. Left Ventricular Resynchronization Is Mandatory for Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Analysis in Patients With Echocardiographic Evidence of Left Ventricular Dyssynchrony at Baseline. *Circulation.* 25 de setembro de 2007;116(13):1440–8.
50. Yu C-M. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart.* 1º de janeiro de 2003;89(1):54–60.
51. Fudim M, Borges-Neto S. A troubled marriage: When electrical and mechanical dyssynchrony don't go along. *J Nucl Cardiol.* agosto de 2019;26(4):1240–2.
52. Dohi K, Suffoletto MS, Schwartzman D, Ganz L, Pinsky MR, Gorcsan J. Utility of Echocardiographic Radial Strain Imaging to Quantify Left Ventricular Dyssynchrony and Predict Acute Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol.* julho de 2005;96(1):112–6.
53. Boogers MJ, Chen J, van Bommel RJ, Borleffs CJW, Dibbets-Schneider P, van der Hiel B, et al. Optimal left ventricular lead position assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* fevereiro de 2011;38(2):230–8.
54. Naya M, Manabe O, Koyanagawa K, Tamaki N. The role of nuclear medicine in assessments of cardiac dyssynchrony. *J Nucl Cardiol.* dezembro de 2018;25(6):1980–7.
55. Peix A, Karthikeyan G, Massardo T, Kalaivani M, Patel C, Pabon LM, et al. Value of intraventricular dyssynchrony assessment by gated-SPECT myocardial perfusion imaging in the management of heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy (VISION-CRT). *J Nucl Cardiol [Internet].* 25 de janeiro de 2019 [citado 18 de julho de 2020]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12350-018-01589-5>
56. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, et al. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients. *Circulation.* 17 de dezembro de 2001;104(25):3026–9.
57. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, et al. Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol.* abril de 2012;59(17):1509–18.
58. Yu C-M, Fung W-H, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau C-P. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* março de 2003;91(6):684–8.

59. Becker M, Kramann R, Franke A, Breithardt O-A, Heussen N, Knackstedt C, et al. Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodelling. A circumferential strain analysis based on 2D echocardiography. :10.
60. Zhang X, Qian Z, Tang H, Hua W, Su Y, Xu G, et al. A new method to recommend left ventricular lead positions for improved CRT volumetric response and long-term prognosis. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 20 de maio de 2019 [citado 8 de setembro de 2020]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12350-019-01735-7>
61. Bleeker GB, Kaandorp TAM, 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*. 21 de fevereiro de 2006;113(7):969–76.
62. Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. janeiro de 2007;153(1):105–12.
63. Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, Miske G, Haberman SC, Saba SF, et al. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 1º de janeiro de 2011;32(1):93–103.

## APÊNDICES

## **APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **“ANÁLISE DO SINCRONISMO CARDÍACO PELA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA EM PORTADORES DE TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA”**

**CENTRO:** INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

**INVESTIGADOR:** Dra. Bruna Gomes de Medeiros

**NÚMERO DO PACIENTE:** \_\_\_\_\_

**INICIAIS DO PACIENTE:** \_\_\_\_\_

#### **OBJETIVO DESTE ESTUDO**

Você está sendo convidado a participar deste estudo por ser um portador de dispositivo de ressincronização cardíaca.

Já é bem conhecido que pacientes com insuficiência cardíaca avançada apresentam alteração no padrão de contração do ventrículo esquerdo, causando o chamado dissincronismo mecânico, o que pode prejudicar a função do coração, tendo sido proposto tratamento com o implante de um dispositivo externo capaz de devolver a sincronia à contração ventricular através de eletrodos acoplados às paredes do coração, a chamada terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Porém cerca de 30% dos pacientes submetidos à esta terapia não apresentam resposta satisfatória e o motivo para tal evolução ainda é desconhecido.

O objetivo deste estudo é avaliar através de imagens de cintilografia miocárdica, o grau de sincronismo gerado pela terapia de ressincronização cardíaca, realizando uma análise comparativa de parâmetros da função do coração quando esta terapia encontra-se ativada e quando encontra-se desativada. Além do mais, objetiva-se relacionar os resultados encontrados com características próprias de cada paciente como: sexo, idade, causa da cardiopatia, presença de alterações no eletrocardiograma, entre outras.

#### **PROCEDIMENTOS DO ESTUDO**

Caso você tenha interesse em participar deste estudo, será necessária a realização de cintilografia miocárdica em 2 momentos. Inicialmente, o exame será feito sem qualquer alteração na programação do dispositivo. Posteriormente, um dos eletrodos ventriculares será desativado, de forma não-invasiva, através de aparelhos de configuração de marcapasso, tornando a estimulação igual à do marcapasso convencional. Então, espera-se 10 minutos e nova cintilografia será realizada. Também será realizado um eletrocardiograma nos 2 momentos. Não haverá necessidade de acompanhamento nesse estudo.

## **RISCOS E DESCONFORTOS**

A cintilografia miocárdica é um exame da área de medicina nuclear. É um procedimento seguro que não apresenta quaisquer efeitos colaterais quando utilizado para fins diagnósticos, visto que todos os cuidados são tomados para garantir a mínima exposição à radiação, seguindo a regulamentação da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEM).

A alteração na programação do marcapasso também não traz grandes riscos, já que é feita de forma supervisionada por equipe especialista na área, não-invasiva, por curto período de tempo e apenas 1 dos eletrodos será desativado, sendo garantida estimulação pelos 2 eletrodos restantes.

## **BENEFÍCIOS POTENCIAIS**

O principal benefício desse estudo será o aumento de conhecimento nesta área, podendo gerar melhoria no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca em estágios avançados, já que auxiliará na avaliação do sincronismo mecânico ao ventrículo esquerdo. Dessa forma, podendo-se modificar os protocolos de implante de TRC, ajudando a diminuir as complicações relacionadas ao dissincronismo.

## **ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO**

Caso você não queira participar deste estudo, não haverá qualquer prejuízo em seu tratamento. Você receberá todas as informações a respeito dos exames, invasivos

ou não, a que deverá ser submetido e manterá seu acompanhamento com a equipe responsável por seu caso.

## **CONFIDENCIALIDADE**

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo.

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo. Além disso, você está autorizando que seus dados sejam publicados em revistas e artigos e a ser tema de debates e aulas.

As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado de sua participação neste estudo.

## **NOVOS ACHADOS**

Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a sua participação. A equipe do estudo explicará todos os achados e responderá a todas as dúvidas que tiver, de modo a auxiliá-lo a tomar a melhor decisão para sua segurança.

## **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO**

***Sua participação neste estudo é voluntária.*** Você pode se recusar a participar ou pode desistir a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você estará recebendo, muito menos em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a você e pode ser devido a alguma alteração médica que pode colocá-lo em risco de outras complicações se continuar a participar, cancelamento do estudo pela coordenação do mesmo, por você não cumprir as

orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer seu tratamento continuará sendo feito pelo seu médico.

Qualquer informação adicional sobre o estudo eu, *Dra. Bruna Gomes de Medeiros*, terei o maior prazer em esclarecer no Setor de Medicina Nuclear ou através do telefone (11) 98078-0011.

## SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, *Dra. Bruna Gomes de Medeiros*, telefone (11) 98078-0011, responderá todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto a seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no telefone (11) 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue para você.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

\_\_\_\_\_  
Nome do Paciente

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Investigador

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Data

## **ANEXOS**

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP



*Purg.*

**DATA DA ENTRADA:** 22/02/2019  
**DATA DA AVALIAÇÃO:** 12/03/2019  
**CAAE:** 08538819.0.0000.5462  
**Nº DO PROTOCOLO NO CEP:** 4924  
**(este nº deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)**  
**Investigadora Principal:** Bruna Gomes de Medeiros  
**Orientadora:** Profª Drª Paola Emanuela Poggio Smanio  
**Nº Total de Sujeitos no Estudo:** 30  
**Área Temática Especial:** não se aplica  
**Área de Conhecimento:** Ciências da Saúde  
**Fase:** Não se aplica  
**Duração do Estudo:** 12 meses  
**Apoio/ Patrocinador:** Recurso próprio  
**Instituição Proponente:** Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia  
**CEP Proponente:** Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DO SINCRONISMO CARDÍACO PELA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA EM PORTADORES DE TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

Número do Parecer:

Data Relatoria: 12/03/2019

Apresentação do Projeto:

**Nº DO PROTOCOLO DO CEP:** 4924 **Nº DE PARTICIPANTES DA PESQUISA:** 30 O tratamento da insuficiência cardíaca sofreu grandes avanços nas últimas décadas, dentre eles, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) por meio da estimulação biventricular, emerge como uma nova estratégia capaz de reduzir sintomas, internação e mortalidade, além de melhorar a capacidade funcional e qualidade de vida. Nesse caso, a adição de um eletrodo em ventrículo esquerdo reduziria a discrepância da ativação elétrica entre ventrículo direito e esquerdo, melhorando o desempenho mecânico cardíaco. Porém, atualmente, até 30% dos pacientes submetidos à esta técnica não apresentam resposta clínica satisfatória e uma das razões é, provavelmente, o inadequado posicionamento do eletrodo ressincronizador de ventrículo esquerdo. O objetivo do presente projeto será o de avaliar, com a utilização do Software SyncTool, derivado de imagens de cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), o grau de sincronismo gerado pela TRC. Pacientes portadores de TRC com dispositivo biventricular serão recrutados e submetidos à realização de CPM em 2 diferentes momentos: antes e após a desativação do eletrodo ressincronizador. Essas informações serão obtidas pelo software SyncTool e serão correlacionadas com variáveis eletrocardiográficas (duração e eixo dos complexos QRS), clínicas e imagiológicas. Trata-se de estudo analítico intervencionista prospectivo e unicêntrico. Os dados obtidos de variáveis contínuas serão expressos como média e desvio padrão e as variáveis categóricas, como frequência absoluta e percentagens. Os testes estatísticos a serem utilizados serão o teste t de Student pareado e não-pareado, o teste do Qui-quadrado e teste de McNemar. O nível de significância total será 5%.

Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Avaliar o sincronismo eletromecânico do ventrículo esquerdo pelo software SyncTool, utilizado na técnica de cintilografia de perfusão miocárdica, em portadores de terapia de ressincronização ventricular. **Objetivo Secundário:** Correlacionar os resultados obtidos com variáveis epidemiológicas, clínicas, imagiológicas e eletrocardiográficas como: sexo, idade, etiologia da doença cardíaca subjacente, terapêutica medicamentosa, fração de ejeção do VE, volume diastólico final de VE, tamanho da área de hipocaptação persistente, duração do QRS e eixo elétrico do QRS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

**Riscos:** Por tratar-se de uma pesquisa que utilizará um exame da área da medicina nuclear, a cintilografia de perfusão miocárdica, surge o risco de exposição à radiação. Porém, esse é um procedimento seguro que não apresenta quaisquer efeitos colaterais quando utilizado para fins diagnósticos, visto que todos os cuidados são tomados para garantir a mínima exposição à radiação, seguindo a regulamentação da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEM). Outro risco apresentar-se-á com a alteração na programação do dispositivo de ressincronização, porém tal procedimento será supervisionado por equipe especialista em Marcapasso e será realizado de forma não-invasiva, por curto período de tempo com desativação de apenas 1 dos eletrodos, sendo garantida estimulação pelos 2 eletrodos restantes. **Benefícios:** Como benefícios, a pesquisa apresentará o aumento de conhecimento nesta área e a melhoria no processo terapêutico de pacientes com insuficiência cardíaca em estágios avançados, já que auxiliará na avaliação do sincronismo mecânico ao ventrículo esquerdo. Além disso, poderá propiciar no futuro a identificação do local no qual haverá maior possibilidade de ressincronização ventricular no ato do implante do eletrodo do VE. Dessa forma, podendo-se modificar os protocolos de implante de TRC, ajudando a diminuir as complicações relacionadas

**Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Comitê de Ética em Pesquisa**

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 | CEP 04012-909 | São Paulo, SP | Fone: (11) 5085-6040 | e-mail: cep@idpc.org.br



ao dessincronismo, bem como a redução do número de não respondedores.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e verificou que o projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados os documentos: Declarações do Investigador – Projeto de Pesquisa/ Declaração de Cumprimento da Resolução 466/12 / Declaração de Responsabilidade, Direitos e Obrigações do Pesquisador Principal e Instituição/ Declaração de Metodologia para Recrutamento dos Participantes da pesquisa e Obtenção do Termo de Consentimento/ TCLE/ Declaração de Compromisso de Notificação de Eventos Adversos Sérios ao Comitê de Ética em Pesquisa/ Currículo na Plataforma Lattes – Pesquisador Responsável, Carta de submissão ao CEP, Folha de Rosto/ CODIP /cronograma/Declaração de mestrado/Declaração de realização do estudo/ orçamento/ lista de centro único/ Declaração de riscos e benefícios do estudo.

Recomendações:

Informar imediatamente: Relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido. Comunicar qualquer alteração no projeto e/ou no TCLE através de emenda. Elaborar e enviar via Plataforma Brasil ao CEP relatórios: Semestrais sobre o andamento da pesquisa e o Relatório Final do Estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos.

Situação do Parecer:

Aprovado

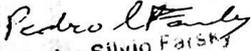
Necessita Apreciação da CONEP?:

Não

Considerações Finais a Critério do CEP:

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, em reunião ordinária de 12/03/2019 manifesta-se pela aprovação do estudo.

São Paulo, 19 de Março de 2019.

  
**Pedro Silvio Farsky**  
**Coordenador CEP**  
**Dr. Pedro Silvio Farsky**  
**Coordenador do CEP**  
**Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia**

**Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Comitê de Ética em Pesquisa**

Av.Dr. Dante Pazzanese, 500 | CEP 04012-909 | São Paulo, SP | Fone: (11) 5085-6040 | e-mail: cep@idpc.org.br



**Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia  
GESTÃO 2017/2020**

<b>MEMBROS</b>	<b>PROFISSÃO</b>
Antonio Flavio Sanchez de Almeida	Médico
Alice Lemos de Moraes	Estatística
Claudia da Silva Fragata	Médica
Celia HiromiShiotsu	Enfermeira
Cristiane Kovacs Amaral	Nutricionista
David Costa de Souza Le Bihan	Médico
Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira	Médico
José de Ribamar Costa Junior	Médico
Lilia Timerman	Cirurgiã Dentista
Otílio Geraldo Basílio	Representante dos Usuários
Patrícia Paiva	Farmacêutica
Pedro Silvio Farsky	Médico
Priscila Cristina de Abreu Sperandio	Fisioterapeuta
Sônia Lima Medeiros	Assistente Social

**Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Comitê de Ética em Pesquisa**

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 | CEP 04012-909 | São Paulo, SP | Fone: (11) 5085-6040 | e-mail: cep@idpc.org.br

## ANEXO B – MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE QUESTIONNAIRE

<b>Seu problema cardíaco o impediu de viver como gostaria porque</b>	<b>PRÉ-TRC</b>	<b>PÓS-TRC</b>
1. Causou inchaço em seus tornozelos e pernas?		
2. Obrigou você a sentar ou deitar ou descansar durante o dia?		
3. Tornou sua caminhada e subida de escadas difícil?		
4. Tornou seu trabalho doméstico difícil?		
5. Tornou suas saídas de casa difíceis?		
6. Tornou difícil dormir bem à noite?		
7. Tornou seus relacionamentos ou atividades com familiares e amigos difíceis?		
8. Tornou seu trabalho para ganhar a vida difícil?		
9. Tornou seus passatempos, esportes e diversão difíceis?		
10. Tornou sua atividade sexual difícil?		
11. Fez você comer menos as comidas que você gosta?		
12. Causou falta de ar?		
13. Deixou você cansado, fadigado, ou com pouca energia?		
14. Obrigou você a ficar hospitalizado?		
15. Fez você gastar dinheiro com seus cuidados médicos?		
16. Causou a você efeitos colaterais das medicações?		
17. fez você se sentir um peso pra seus amigos e familiares?		
18. Fez você sentir uma falta de auto-controle da sua vida?		
19. Fez você se preocupar?		
20. Tornou difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas?		
21. Fez você sentir-se deprimido?		

NÃO      MUITO POUCO

DEMAIS

0

1

2

3

4

5