

Dissertação de Mestrado

Preditores de resposta ecocardiográfica e de mortalidade à terapia de
ressincronização cardíaca em um hospital terciário no sul do Brasil: Um
Estudo de Coorte

Guilherme Ferreira Gazzoni

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares

Faculdade de Medicina da UFRGS

**Preditores de resposta ecocardiográfica e de mortalidade à terapia de
ressincronização cardíaca em um hospital terciário no sul do Brasil:**

Um Estudo de Coorte

Autor: Guilherme Ferreira Gazzoni

Orientador: Luis Eduardo Paim Rohde

*Dissertação submetida como requisito
para obtenção de grau de mestre ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde. Área de Concentração: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2016

DEDICATÓRIA

À minha família.

AGRADECIMENTOS

A conclusão de mais essa etapa da minha vida, através desse projeto, não seria possível, se não fosse o apoio e empenho das pessoas e instituições a quem devoto minha gratidão.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela oportunidade em realizar essa parte da minha formação e ao Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande dos Sul, pela participação na minha formação profissional, estrutura e apoio para o desenvolvimento dessa pesquisa.

Agradeço ao meu orientador, professor Luis Eduardo Paim Rohde, por ter recebido esse desafio com entusiasmo e disposição.

Aos colegas do Hospital São Lucas, especialmente Dr. Carlos Kalil e Dr. Eduardo Bartholomay, que foram fundamentais na minha formação e também na co-orientação desse projeto, e ao Dr. Andres Di Leoni Ferrari, companheiro de formação cardiológica e arritmológica, também fundamental na implementação desse projeto.

Agradeço também aos colegas Dr. Pablo Soliz, Dr. Anibal Borges, Dr. Ricardo Piantá e Dr. Marco Antonio Goldani, pela parceria e auxílio no decorrer da pesquisa, e ao acadêmico Matheus Bom Fraga pelo grande empenho e determinação na coleta de dados. Da mesma forma lembro do

auxílio indispensável das amigas Rosa Homem , Viviane Machado, Carla Figueiró e Fernanda Maltez.

Aos meus pais, permanentes incentivadores do aperfeiçoamento pessoal na minha vida e na atividade profissional.

Agradeço à Fernanda Fuzinato, minha esposa, e ao Antonio, fruto do nosso amor, pelas incansáveis horas de espera e pelo incentivo diário transmitido por vocês.

*“ Se queres conhecer o passado, examina o presente que é o resultado;
se queres conhecer o futuro, examina o presente que é a causa.”*

Confúcio (551 a.C. - 479 a.C.)

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	09
RESUMO.....	11
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	39
4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	41
5. ARTIGO.....	44
6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	77
APÊNDICES.....	79
APÊNDICE 1.....	80
APÊNDICE 2.....	86
APÊNDICE 3.....	87

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

TRC: Terapia de Ressincronização Cardíaca

SUS: Sistema Único de Saúde

HR: *Hazzard Ratio*

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

VE: Ventrículo Esquerdo

FE: Fração de Ejeção

VDFVE: Volume Diastólico Final de Ventrículo Esquerdo

VSFVE: Volume Sistólico Final de Ventrículo Esquerdo

BRE: Bloqueio de Ramo Esquerdo

TMO: Terapia Medicamentosa Otimizada

NYHA: *New York Heart Association*

FA: Fibrilação Atrial

CDI: Cardiodesfibrilador Implantável

IC: Intervalo de Confiança

OR: *Odds Ratio*

BRD: Bloqueio de Ramo Direito

BRI: Bloqueio de Ramo Inespecífico

RR: Risco Relativo

VD: Ventrículo Direito

QLVc: Intervalo QLV corrigido

Δ QLV: Variação do intervalo QLV

TC: Tomografia Computadorizada

RESUMO

Fundamento: O sucesso da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) depende da seleção apropriada dos pacientes.

Objetivo: Avaliar preditores de mortalidade e resposta à TRC.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo. Foram incluídos pacientes submetidos à TRC no Hospital São Lucas/PUCRS entre 2008 e 2014.

Resultados: Foram incluídos 170 pacientes. A mortalidade foi de 30% em seguimento médio de 34 meses. Os preditores independentes foram idade (*hazzard ratio* [HR] de 1,05; $p=0,027$), infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio (HR de 2,17; $p=0,049$) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (HR de 3,13; $p=0,015$). O percentual de estimulação biventricular foi protetor de mortalidade ([HR] 0,97; $p = 0,048$). Os preditores independentes associados a resposta ecocardiográfica foram ausência de insuficiência mitral, bloqueio de ramo esquerdo e percentual de estimulação biventricular.

Conclusão: Mortalidade foi independentemente associada à idade, presença de DPOC e IAM prévio. O maior percentual de estimulação biventricular foi associado a melhora da sobrevida.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é o resultado final de um grande número de cardiopatias, tratando-se de uma endemia mundial que anualmente torna-se mais prevalente. O tratamento medicamentoso tem contribuído para importante melhora sintomática e na sobrevida desses pacientes nos últimos anos[1-5]. Recentemente terapias não medicamentosas vêm contribuindo para a melhora da qualidade de vida e mortalidade nos pacientes já com tratamento medicamentoso otimizado[6-9].

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) tem o potencial de melhorar morbidade, mortalidade e remodelamento reverso em pacientes com ICC refratária à terapia medicamentosa[6, 7, 10-12]. A TRC ajuda a restaurar sincronia atrioventricular, inter e intraventricular, melhorando função ventricular, reduzindo regurgitação mitral funcional e induzindo remodelamento reverso, evidenciado por aumento no tempo de enchimento do ventrículo esquerdo (VE) e fração de ejeção (FE). Além disso, diminui volume diastólico final do VE (VDFVE), volume sistólico final de VE (VSFVE) e a discinesia septal. O mecanismo principal do benefício varia de um paciente para outro e no próprio indivíduo durante o tempo. Provavelmente nenhuma medida única prediz precisamente a resposta a TRC, já que o mecanismo de benefício é heterogêneo[8].

Ao longo dos últimos anos, baseado nos benefícios apresentados em grandes ensaios clínicos, a TRC está sendo largamente utilizada em pacientes com insuficiência cardíaca e FE diminuída, que apresentem intervalo QRS largo e principalmente padrão de bloqueio de ramo esquerdo (BRE). Contudo, além do alto custo para o sistema de saúde, aproximadamente 30-40% dos casos selecionados para o tratamento não se beneficiam da TRC. Por isso esforços devem ser realizados na seleção, implante e acompanhamento dos pacientes potencialmente candidatos e os submetidos à TRC. A seleção apropriada dos pacientes é crucial para que se obtenha maior taxa de sucesso na TRC[13].

REVISÃO DA LITERATURA

A TRC é um tratamento estabelecido para pacientes com disfunção sistólica grave refratária com alargamento do QRS ≥ 120 ms. A melhora dos sintomas, da função ventricular além do prognóstico clínico podem ser obtidas com esta terapia[6, 8, 9]. Atualmente, segundo a diretriz européia de dispositivos implantáveis recentemente publicada, é preconizado o uso de TRC como recomendação classe I para os pacientes com terapia medicamentosa otimizada (TMO), classe funcional II, III e IV da New York Heart Association (NYHA), fração de ejeção menor que 35%, ritmo sinusal e complexos QRS ≥ 120 ms com padrão de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) no ECG de superfície (indicação classe Ia para QRS > 150 ms e Ib para QRS entre 120-149ms). Para pacientes com fibrilação atrial (FA) a recomendação é IIa para pacientes com classe funcional III-IV[8]. Na última atualização do consenso americano de dispositivos implantáveis em 2012, a TRC para pacientes em ritmo sinusal, com ECG padrão de BRE e com duração 120-150ms é classe IIa(classe I para QRS > 150 ms)[9].

No Brasil, conforme o Registro Brasileiro de Marcapassos, Ressincronizadores e Desfibriladores, criado em março de 1994, foram implantados 4590 ressincronizadores e 1596 cardiodesfibriladores-ressincronizadores desde o ano de 2000 até março de 2013. O Brasil é o país com menor número de dispositivos de estimulação cardíaca por

milhão de habitantes e isto ocorre inclusive em relação a países vizinhos e com desenvolvimento equivalente[14]. Vale a pena destacar que existe documentação de custo-efetividade aceitável para o uso da TRC no cenário do sistema público brasileiro[15].

Segundo as diretrizes atuais, 5 – 10% dos pacientes com ICC têm indicação de TRC, o que configura um grande número de potenciais candidatos à terapia, e corresponde a 400 pacientes por milhão de habitantes nos países da Sociedade Européia de Cardiologia[8, 16, 17].

As evidências do benefício da TRC em grandes ensaios clínicos vem se acumulando nos últimos anos, principalmente nos pacientes com classe funcional NYHA III. Inicialmente os ensaios clínicos randomizados mostraram benefícios sintomáticos e na função ventricular e estrutural cardíaca[7, 18-20]. Posteriormente começaram a surgir os estudos avaliando hospitalização por ICC e mortalidade.

No estudo COMPANION (*Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure trial*), os pacientes foram randomizados para 3 grupos: TMO, TRC, e para um dispositivo com funções de cardiodesfibrilador implantável (CDI) + TRC. Foram incluídos neste estudo pacientes com ICC NYHA III-IV, FE<35%, QRS >120ms, em ritmo sinusal e com história recente de internação por ICC. O desfecho primário analisado foi o composto de morte ou internações. O risco do desfecho primário foi reduzido em 34% no grupo TRC (p<0,002) e em

40% no grupo CDI-TRC($p<0,001$) em comparação com o grupo TMO[11].

No estudo CARE-HF (*Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study*), os pacientes foram randomizados para TMO versus TRC e o desfecho analisado principal foi novamente composto (morte e eventos cardiovasculares maiores). Os critérios de inclusão deste estudo foram classe funcional NYHA III e IV e $FE<35\%$. Também foram utilizados critérios ecocardiográficos de dissincronia. Os pacientes com complexo QRS ≥ 150 foram randomizados diretamente, mas aqueles com complexo QRS entre 120 e 149 deveriam ter presentes na ecocardiografia 2 dentre 3 critérios: (1) atraso pré-sistólico aórtico $>140\text{ms}$ (QRS até ejeção Aórtica); (2) dissincronia interventricular (atraso mecânico VD-VE $>40\text{ms}$); (3) dissincronia intraventricular (atraso pósterolateral VE $>50\text{ms}$). O desfecho primário ocorreu em 39% do grupo TRC e 55% do grupo TMO (*hazard ratio* HR de 0,63; intervalo de confiança [IC] de 95% de 0,51 - 0,77; $p<0,001$). Em relação à mortalidade, houve 20% no grupo TRC e 30% no grupo TMO (HR de 0,64, IC de 95% de 0,48 - 0,85; $p<0,002$). Esse foi o primeiro estudo a demonstrar diminuição em mortalidade isolada. Para cada 09 dispositivos implantados se preveniu 01 morte e 03 hospitalizações[6].

Uma meta-análise canadense realizada recentemente incluiu 7538 pacientes recebendo TMO submetidos à TRC. Os resultados de 12

ensaios clínicos randomizados foram analisados comparando-se TRC isolada, ou TRC associada à CDI com implante de CDI padrão. O desfecho primário foi mortalidade. A TRC com TMO reduziu mortalidade significativamente comparada à TMO isolada (risco relativo [RR] 0,73, IC de 95% de 0,62–0,85). Comparada ao CDI isolado, a TRC associada ao CDI reduziu mortalidade significativamente (RR 0,83, IC de 95% de 0,72–0,96). Uma análise de magnitude de efeito realizada mostrou que o limite de monitorização seqüencial foi ultrapassado, o que sugere não haver necessidade de mais ensaios clínicos randomizados. A evidência acumulada até o momento parece conclusiva em relação à utilização da TRC associada à TMO ou CDI para reduzir mortalidade significativamente entre os pacientes com ICC [21].

A TRC é uma alternativa terapêutica com alta taxa de resposta clínica favorável, quando bem indicada. No entanto, a maioria dos estudos demonstra que cerca de 30% a 40% dos pacientes não apresentam resposta clínica e tampouco remodelamento reverso do VE[7, 22-24]. Por outro lado, deve-se considerar também a existência dos pacientes super-respondedores à TRC que apresentam uma acentuada melhora dos padrões de resposta clínica e ecocardiográfica.

A definição de resposta positiva é variável na literatura. A concordância para definir resposta à TRC entre os critérios utilizados é pobre, o que dificulta a generalização dos resultados dos diversos

estudos. Vários preditores são indicativos de resposta e incluem características clínicas e elétricas dos pacientes e exames de imagem pré e pós-implante. Alguns desses fatores podem ser modificados para contribuir com a resposta à terapia. Outros fatores são não modificáveis[23].

Os critérios de resposta mais usados nos estudos atuais são os descritos na **Tabela 1**, conforme descrito por Boidol et al. Nesse estudo, foi avaliada a capacidade desses critérios de prever eventos cardiovasculares maiores em 1 ano. Foi observado que o valor preditivo varia de acordo com os diversos critérios e que a acurácia pode variar entre os diversos subgrupos. O preditor clínico mais poderoso foi uma redução na classe funcional (NYHA) ≥ 1 (RR 4,41 para ausência de resposta; IC de 95% de 1,75 – 11,04, $p = 0.002$) enquanto o preditor ecocardiográfico mais importante foi a redução no índice sistólico final de ventrículo esquerdo $> 15\%$ (RR 3,49 para ausência de resposta; IC de 95% de 1,59 – 7,64, $p = 0.002$)[25].

Um sub-estudo do MADIT-CRT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy*) avaliou os preditores de super-resposta à TRC. Nesse estudo, foram avaliados 752 pacientes submetidos a TRC + CDI com ecocardiogramas pareados no início da avaliação e após período de 12 meses.

Tabela 1. Critérios de resposta a TRC.

Critérios de resposta TRC
CRITÉRIOS CLÍNICOS:
1. ↓ NYHA ≥ 1 CLASSE
2. ↓ NYHA ≥ 1 CLASSE E ↑TESTE CAMINHADA 6 MIN ≥ 25%
3. ↑ TESTE DE CAMINHADA 6 MIN ≥ 10%, SEM TRANSPLANTE CARDÍACO, SEM MORTE POR PROGRESSÃO DE IC EM 6 MESES
4. (↓ NYHA ≥1 OU ↑VO2MÁX > 10 % OU ↑ TESTE DE CAMINHADA 6 MIN ≥ 10%), ESTAR VIVO, SEM HOSPITALIZAÇÃO POR PIORA IC
5. PRESENÇA DE 2 DE 3 CRITÉRIOS ↓ NYHA ≥ 1 ↑ TESTE DE CAMINHADA DE 6 MIN > 50 M ↑ ESCORE DE QUALIDADE DE VIDA ≥ 15
6. ESCORE COMPOSTO CLÍNICO OTIMIZADO (PACIENTE SOBREVIVEU, SEM HOSPITALIZAÇÃO POR IC DESCOMPENSADA E COM DIMINUIÇÃO NYHA ≥ 1 OU SE NYHA INALTERADA E ↑10% NO PICO VO2 NA DISTÂNCIA REALIZADA DURANTE TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS)
CRITÉRIOS ECOCARDIOGRÁFICOS:
7. ↑ FE VE ≥5% (ABSOLUTO)
8. ↑ FE VE ≥ 15%
9. ↓ VOLUME DIASTÓLICO FINAL VE > 15%
10. VOLUME SISTÓLICO FINAL VE < 115% DA BASAL
11. ↓ VOLUME SISTÓLICO FINAL > 15%
12. ↓ VOLUME SISTÓLICO FINAL VE ≥ 10% E SEM MORTE POR PROGRESSÃO IC DENTRO DE 6 MESES
13. ↓ÍNDICE VOLUME SISTÓLICO FINAL VE > 15%
14. ↑ VOLUME SISTÓLICO ≥15%
CRITÉRIOS COMBINADOS
15. [↑ FE VE 5% (ABSOLUTO) OU ↑ TESTE DE CAMINHADA 6 MINUTOS ≥30 METROS] E [↓ NYHA ≥1 OU ESCORE DE QUALIDADE DE VIDA ≥10]

Super-resposta foi definida como variação da FE no quartil superior.

Foram avaliadas associações das categorias de resposta com desenvolvimento de evento de ICC não fatal ou mortalidade geral. Os 191 pacientes considerados super-respondedores tiveram um aumento na

FE de 14,5% (média de aumento de FE de $17,5 \pm 2,7\%$). Seis preditores foram associados com super-resposta da FE à terapia TRC+CDI: sexo feminino (*odds ratio* [OR]: 1,96;p=0,001), ausência de infarto de IAM prévio (OR: 1,80; p=0,005), duração do QRS ≥ 150 ms (OR: 1,79; p=0,007), BRE (OR: 2,05; p=0,006), índice de massa corporal (IMC) < 30 kg/m² (OR: 1,51; p=0,035), e índice de volume atrial esquerdo basal menor (OR: 1,47; p=0,001). A probabilidade cumulativa de ICC ou mortalidade geral em 2 anos foi de 4% nos super respondedores, 11% nos respondedores, e 26% nos hipo-respondedores (*log-rank* p < 0,001). Na análise multivariada, hipo-resposta foi associada com aumento do risco de ICC ou mortalidade geral, comparado com os super-respondedores (*HR*: 5,25; ICde 95% de 2,01 a 13,74; p=0,001)[22].

A caracterização de pacientes que vão responder à TRC tem sido foco de pesquisa atual, assim como a identificação dos não respondedores. Considerando custos e complicações transoperatórias do procedimento de ressincronização, poderia-se possivelmente evitar o implante do ressincronizador (marcapasso multissítio) em alguns casos que não apresentariam benefício clínico. A predição exata dos respondedores e não respondedores nem sempre é possível, embora já tenham sido identificadas características preditoras de resposta à TRC em estudos prévios, como descrito acima. Existem situações nas quais não há evidência de benefício da terapia, como nos pacientes com QRS estreito,

que foi descrito no estudo RethinQ (*Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Narrow QRS*)[24, 26].

No estudo de Shanks et al. a não resposta à TRC em 6 meses foi definida como ausência de melhora de classe funcional (NYHA), morte por piora da IC, transplante cardíaco e ausência de redução no índice de volume sistólico final de ventrículo esquerdo (VSVE). Nesse estudo com 581 pacientes, 254 (44%) não responderam à TRC, sendo os preditores independentes de ausência de resposta a ressincronização a etiologia isquêmica da ICC [OR 2,26 (IC de 95% de 1,27-4,03); $p=0,05$], o teste de caminhada de 6 minutos na base [OR 0,998 (IC de 95% de 0,996-1,000); $p=0,03$], menor dissincronia de VE na base [OR 0,989 (IC de 95% de 0,983-0,995); $p<0,01$] e posição anterior do eletrodo de VE [OR 3,71 (IC de 95% de 1,36-10,12); $p=0,01$][24].

Alguns fatores não modificáveis desfavoráveis à TRC já descritos são a idade avançada, sexo masculino, etiologia isquêmica, ICC terminal, atraso elétrico inadequado e ausência de dissincronia. Essas características podem ser utilizadas durante a avaliação e refino da seleção do paciente candidato à TRC. Além disso, devem ser realizados esforços para otimizar o manejo do paciente corrigindo-se os fatores modificáveis, como terapia medicamentosa subótima, fibrilação atrial não controlada, deslocamento de eletrodo de VE ou localização inapropriada, perda de captura biventricular e falta de otimização do dispositivo[23].

A identificação dos respondedores e dos não-respondedores é de grande importância para o planejamento de um futuro implante e aumento da relação de custo-efetividade do procedimento. Além das características clínicas e ecocardiográficas dos respondedores, a presença da dissincronia cardíaca mecânica na ICC e a presença de outros determinantes como a duração do QRS, morfologia do QRS e a localização do eletrodo de VE poderiam ajudar na identificação dos pacientes que se beneficiam da TRC. A dissincronia, por exemplo, poderia potencialmente justificar as diferentes classes funcionais em pacientes com a mesma FE e identificar potenciais respondedores.

A avaliação da dissincronia mecânica, através da ecocardiografia, surgiu como uma ferramenta útil para avaliação de parâmetros ecocardiográficos dos pacientes portadores de ICC candidatos à TRC. Entretanto, conforme demonstrado no estudo PROSPECT (*Predictors of Response to CRT Trial*), embora muitos parâmetros ecocardiográficos apresentem uma relação significativa com os resultados, nenhum deles permite distinguir isoladamente os respondedores dos não-respondedores. Por isso ainda não está definido o papel da avaliação de dissincronia através da ecocardiografia na seleção dos pacientes para TRC [27, 28]. Além disso, no nosso meio, a disponibilidade de métodos avançados de mensuração de dissincronia é limitada.

Atualmente vários estudos têm identificado múltiplos determinantes de resposta à TRC como, por exemplo, a duração do QRS, morfologia do QRS e a localização do eletrodo de VE [29-31]. Historicamente a duração do QRS foi o “determinante” substituto de dissincronia mecânica que determinava arrolamento nos ensaios clínicos randomizados de TRC. Muitos desses estudos mostraram que os pacientes com BRE e $QRS \geq 150\text{ms}$ respondem melhor à terapia[29]. Pacientes com QRS muito largo, mesmo com BRD, poderiam ser considerados para TRC. Um $QRS \geq 140\text{ms}$ sugere uma alta probabilidade de benefício da TRC[32].

A meta-análise de ensaios clínicos de TRC, de Stavrakis, embasa a observação de que a duração do QRS é um importante fator na determinação da resposta à TRC e indica a presença de dissincronia eletromecânica. Nesse estudo, a TRC diminuiu significativamente o desfecho primário de morte ou hospitalização para ICC em pacientes com $QRS \geq 150\text{ms}$ (HR 0,59, IC de 95% de 0,50-0,68; $p < 0,00001$), mas não em pacientes com $QRS < 150\text{ms}$ (HR 0,95, IC de 95% de 0,83-1,10)[33].

Em análise *post hoc* do estudo MADIT-CRT, o benefício do CDI com TRC comparado com CDI isolado foi encontrado apenas quando o BRE estava presente, considerando múltiplos desfechos, incluindo desfecho primário composto de ICC, mortalidade geral, e ocorrência de

evento tratado pelo CDI (taquicardia ventricular/fibrilação ventricular)[34].

No seguimento de 7 anos do estudo MADIT-CRT, a taxa de morte por qualquer causa entre os pacientes com BRE foi de 18% para os pacientes do grupo CDI-TRC, comparado a 29% no grupo CDI isolado (HR 0,59, IC de 95% de 0,43-0,80; $p < 0,001$). CDI-TRC não foi associado com qualquer benefício clínico, além de ser possivelmente danoso em pacientes sem BRE (HR – morte por qualquer causa – 1,57; IC de 95% de 1,03-2,39; $p = 0,04$)[35].

A maioria dos trabalhos têm demonstrado que os pacientes com BRE tem uma alta probabilidade de responder favoravelmente à TRC. Isto é baseado no conceito de que o posicionamento convencional do eletrodo de VE ao longo da parede lateral livre do VE, na maior parte das vezes, objetiva a região anatômica do coração que apresenta a ativação segmentar mais atrasada. Esses pacientes se apresentam na maior parte das vezes com padrão clássico de ativação do BRE [19, 31, 36]. Além disso, análise de subgrupos de ensaios clínicos e vários estudos observacionais têm reportado falta de benefício da TRC em pacientes com padrão eletrocardiográfico não de BRE, consequentemente questionando seu uso na abordagem do implante convencional do eletrodo de VE nesse grupo [29, 34]. Sipahi publicou uma meta-análise dos estudos COMPANION, CARE-HF, RAFT

(*Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial*) e MADIT-CRT, onde os pacientes com bloqueio de ramo direto (BRD) ou bloqueio de ramo inespecífico (BRI) não se beneficiaram da TRC (Risco Relativo [RR] para desfecho composto 0,97, IC de 95% de 0,82-1,15; $p=0,75$) [37].

Os resultados dos ensaios clínicos indicam o benefício da TRC entre pacientes com BRE, com duração do QRS de pelo menos 120ms, com maior resposta esperada da terapia quanto maior for a duração do QRS.

A plausibilidade do BRE gerar uma miocardiopatia associada ao distúrbio de condução favoreceria a maior resposta desses pacientes à TRC, entretanto a predição da resposta deve também considerar outros fatores como sexo, tipo e extensão de miocardiopatias e outras comorbidades. Dados sobre pacientes sem BRE são limitados à pequenos estudos para avaliações específicas como duração do QRS.

Quanto ao sexo, as mulheres parecem responder melhor à TRC. O efeito do CDI-TRC comparado ao CDI isolado no estudo MADIT-CRT, com relação ao desfecho primário de mortalidade geral ou descompensação de ICC não-fatal foi significativamente melhor nas mulheres comparada aos homens, com redução de risco relativo de 69% (HR 0,31; $p<0,001$) [38].

Em pacientes com BRE, em sub-estudo do MADIT-CRT, Biton et al demonstraram que mulheres tiveram duração de QRS menores, mas maior benefício clínico da TRC. Mulheres com CDI-TRC tiveram redução de risco de descompensação de ICC ou morte, tanto para QRS com duração $<150\text{ms}$ ou $\geq 150\text{ms}$ em comparação ao CDI isolado. Os homens exibiram benefício do CDI-TRC apenas quando a duração do QRS $\geq 150\text{ms}$ [39].

Recentemente tem se sugerido que o posicionamento de eletrodo de VE numa região do coração com ativação elétrica atrasada poderia melhorar o remodelamento reverso e desfechos clínicos dos pacientes com ICC submetidos à TRC. Tem sido observado que essa abordagem é de valor adicional sobre o posicionamento anatômico convencional do eletrodo de VE. No entanto não é claro se esse benefício é observado com todas as morfologias de QRS (BRE e não-BRE)[10].

Há alguns estudos sugerindo que o implante de eletrodo de VE em um sítio ótimo de estimulação, localizado através da identificação de áreas com maior atraso elétrico possa ajudar a prever melhor resposta clínica entre os pacientes com morfologias de QRS com e sem BRE. O posicionamento do eletrodo de VE em local de maior atraso elétrico, como em região lateral, póstero-basal, em veia não apical, ou mesmo guiado por ecocardiografia tissular pré-procedimento, tem sido descrito

como tentativa de melhorar a resposta dos pacientes submetidos à TRC[8].

Uma sub-análise do estudo COMPANION mostrou que posições anteriores, laterais e posteriores do eletrodo de VE apresentaram benefícios clínicos e de sobrevida[40]. O estudo REVERSE (*REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction*) indicou que o posicionamento lateral do eletrodo de VE foi associado com resultados superiores em relação a remodelamento reverso, mortalidade e/ou primeira hospitalização por ICC [41]. Dados do MADIT-CRT tem demonstrado que posições basais ou médio-ventriculares são superiores às posições apicais em longo prazo em termos de diminuição de hospitalizações [30]. Essas regiões provavelmente são as mais atrasadas nos pacientes com distúrbios de condução ventricular. A posição apical do eletrodo do VE pode ser muito próxima do eletrodo do ventrículo direito (VD), reduzindo a distância inter-eletrodo e dificultando a ressincronização [8, 42].

O ensaio clínico STARTER (*Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region*) randomizou 187 pacientes com IC e QRS ≥ 120 ms, e FE $\leq 35\%$ para implante de eletrodo de VE guiado pelo local de ativação mecânica mais atrasada utilizando “*speckle-tracking radial strain*” comparado com o implante rotineiro não guiado[43]. Um sub-estudo que analisou 151 pacientes desse ensaio

clínico e que tinham um QRS entre 120 e 149ms ou um padrão não-BRE demonstrou que se o eletrodo era colocado concordante ou adjacente ao local de ativação mecânica atrasada, foram observados desfechos favoráveis da TRC, similar aos pacientes com BRE e $QRS \geq 150ms$ [44].

No estudo TARGET (*Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronisation Therapy*) 220 pacientes com indicação padrão para TRC foram randomizados para implantar o eletrodo de VE não guiado versus implante de eletrodo de VE no local de ativação mais atrasada usando “*speckle-tracking radial strain*”. O grupo guiado obteve maior proporção de respondedores em 6 meses[45].

Com relação ao procedimento de implante do ressincronizador, a descrição de métodos de avaliação intra-operatórios para otimização da resposta a TRC é escassa. O posicionamento do eletrodo em região de maior atraso de ativação elétrica através do eletrograma intracavitário vem surgindo como alternativa de otimização da TRC. Há alguns relatos de melhora da resposta à TRC em pacientes onde é identificado maior atraso de ativação intracavitária no eletrodo de VE. Esse atraso é medido pelo intervalo de tempo entre a ativação elétrica correspondente ao início do QRS e o pico da ativação elétrica do eletrograma intracavitário do VE obtido com o eletrodo de VE, chamado de QLV. Esse atraso também pode ser medido pelo QLV corrigido (QLVc). O QLVc é (Figura 1 e 2) correspondente ao QLV dividido pela duração do QRS multiplicado por

100[30, 31, 41, 42]. Além disso, possivelmente o intervalo entre a ativação elétrica do eletrodo de ventrículo direito (VD) e do eletrodo de VE pode se associar a resposta da TRC (VD-VE). O maior atraso elétrico medido entre os eletrodos poderia se associar a melhor resposta à terapia[8, 10].

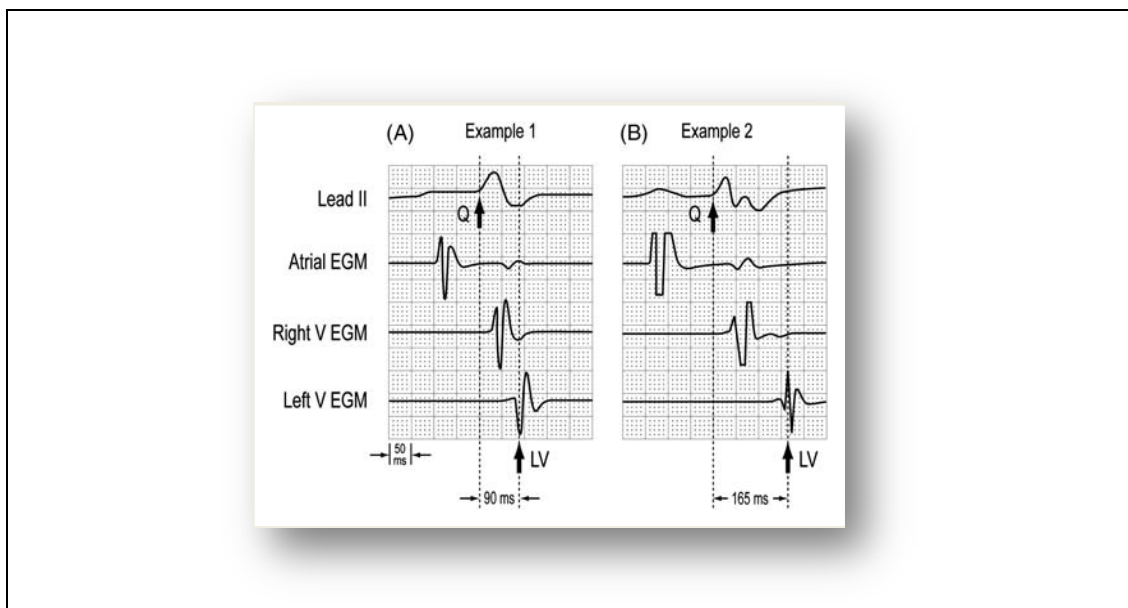


Figura 1. Mensuração do QLV: medida entre o início do QRS no ECG (Lead II) de superfície e o pico de ativação do eletrograma do VE (Left V EGM) (adaptado de Gold MR et al. European Heart Journal 2011. 32:2516–2524)

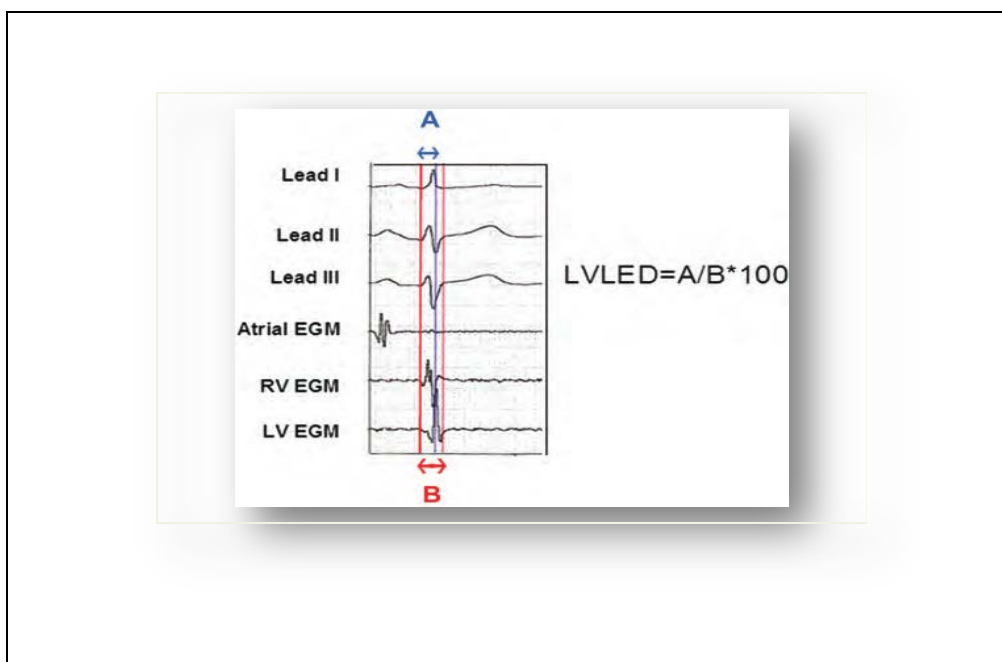


Figura 2. Mensuração do QLVc: medida entre o início do QRS no ECG de superfície e o pico de ativação do eletrograma de VE (LV EGM) dividido pela duração do QRS vezes 100. (Adaptado de Kandala J. et al. European Heart Journal 2013. 34, 2252–2262)

Possivelmente a mensuração do QLV durante o implante pode prever melhor resposta a TRC e talvez até guiar o posicionamento do eletrodo de VE durante o implante do ressincronizador. Embora essa seja uma estratégia promissora não existem muitos trabalhos com a utilização dessa ferramenta com este objetivo.

Em 2006, Singh et al. publicaram estudo sobre a capacidade de medidas do eletrograma intracardíaco obtidos durante implante de eletrodo de VE na TRC em prever resposta hemodinâmica aguda e desfecho clínico em longo prazo. Foram realizadas medidas de

eletrogramas e ecocardiografia na fase aguda do estudo em 71 pacientes com indicação de TRC. A resposta hemodinâmica foi avaliada por variação da percentagem intra-individual de dP/dt em relação ao basal com TRC ligada e desligada ($\Delta dP/dt$, derivada da regurgitação mitral na análise do espectro do Doppler). O dP/dt foi medido em 48 pacientes e foi considerado resposta aguda como $\Delta dP/dt \geq 25\%$. Resposta em longo prazo foi considerado o desfecho hospitalização por ICC e/ou mortalidade geral em 12 meses. O atraso elétrico do VE se correlacionou fracamente com $\Delta dP/dt$ no grupo total ($n=48$; $r=0,311$; $p=0,029$) mas moderadamente com $\Delta dP/dt$ nos não-isquêmicos ($n=20$; $r=0,48$; $p=0,027$). O atraso do eletrodo de VE reduzido ($<50\%$ da duração do QRS) foi associado a pior prognóstico na coorte geral (HR 2,7, IC de 95% de 1,17-6,68; $p=0,032$) assim como quando estratificado entre isquêmicos e não isquêmicos[46].

Em 2011 Gold et al. avaliaram a relação entre o atraso do VE, medido pelo QLV, e desfechos em um sub-estudo prospectivo do SMART-AV trial (*A Comparison to Other AV Delay Methods Used in Cardiac Resynchronization Therapy*). Foi realizada a medida do QLV e ecocardiografia em 426 pacientes submetidos à TRC no início do estudo e após 6 meses de seguimento. Qualidade de vida foi acessada por questionário padrão (*Minnesota Living with Heart Failure*). Análise dos quartis baseados na duração do QLV mostrou taxas de remodelamento

reverso (>15% de redução no VSFVE) aumentando progressivamente de 38,7 a 68,4% e taxa de resposta clínica aumentando de 50 a 72%. Pacientes no quartil mais alto de QLV tiveram um aumento de sua chance de remodelamento reverso após correção para duração do QRS, tipo de bloqueio de ramo e características clínicas por análise multivariada ($p=0,001$). Quando separados pelo valor médio de QLV (95ms) os pacientes também apresentaram melhora significativa dos parâmetros de reposta com QLV > 95ms. A conclusão foi que a medida do QLV está forte e independentemente associada ao remodelamento reverso e qualidade de vida em pacientes submetidos à TRC. Dessa forma a mensuração aguda do QLV pode ser útil para o posicionamento do eletrodo de VE[47].

Estudo de Kandala et al. concorda com a utilidade da medida do atraso da ativação elétrica do eletrodo de VE através de recente publicação, em 2013, sobre o impacto da localização elétrica e anatômica do eletrodo de VE em relação a morfologia do QRS basal na TRC. O atraso elétrico do eletrodo do VE foi medido dentro do procedimento através do QLVc. O impacto do atraso elétrico do VE na primeira hospitalização por ICC e desfecho composto de mortalidade geral, hospitalização por ICC, implante de dispositivo de assistência ventricular e transplante cardíaco em 3 anos foi avaliado. Entre 144 pacientes, hospitalização por ICC foi maior nos pacientes sem BRE comparados aos

com BRE (43,5 vs 24%, $p=0,015$). Nos pacientes com BRE, a presença de QLVc longo $\geq 50\%$ se associou com 17% de hospitalização versus 53% no grupo com QLVc curto ($p=0,002$). O mesmo foi observado em pacientes sem BRE com QLVc longo comparados com QLVc curto (36% versus 61%, $p=0,026$). Em um modelo ajustado, o QLVc longo em pacientes com e sem BRE foi associado com melhora de desfecho. Dessa forma, o implante do eletrodo de VE em local com QLVc longo foi associado com desfechos favoráveis tanto em pacientes com ou sem BRE[10].

No momento atual são poucos estudos que relacionam QLV com desfechos clínico e ainda não se demonstrou que a medida da variação do QLV (ΔQLV) no seguimento após implante de ressincronizador se relaciona com diminuição de desfechos laboratoriais e/ou clínicos em pacientes submetidos a TRC.

A ressonância magnética nuclear cardíaca, principalmente identificado áreas de fibrose, vem surgindo como preditor de resposta à TRC e auxiliar no posicionamento dos eletrodos. Aguarda-se ainda melhor definição do seu uso e comprovação de benefício[48, 49].

Deve-se comentar ainda sobre os exames de imagem como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética cardíaca, que têm o potencial de prover informação anatômica e funcional, que podem ajudar a traçar estratégias de integração da imagem. A TC “multislice”,

por exemplo, pode prover informações sobre anatomia do seio coronário (distribuição, patência, tamanho do lúmen), localização de cicatrizes, dissincronia mecânica e informação integrada em relação aos ramos venosos e o segmento dissincrônico e/ou cicatriz[50, 51].

Alguns autores sugerem ainda que a morfologia do QRS no ECG pós-implante pode indicar o local onde está ocorrendo estimulação do ventrículo esquerdo. A estimulação da parede póstero-lateral poderia ser preditora de resposta à TRC, assim como a perda de captura biventricular poderá determinar o fracasso da terapia.

Os fundamentos eletrofisiológicos do complexo QRS são importantes na predição de resposta e também para facilitar a estimulação adequada da TRC para cada paciente individualmente[52].

A avaliação da sequência de ativação de QRS com morfologia não de BRE facilita o entendimento da fisiologia da resposta à TRC. Como pode ser visto na Figura 3, o segmento do coração mais atrasado pode ser muito diferente em pacientes com morfologia não-BRE comparados com aqueles com BRE. Note que na figura a cor vermelha significa maior precocidade de ativação elétrica[52-54].

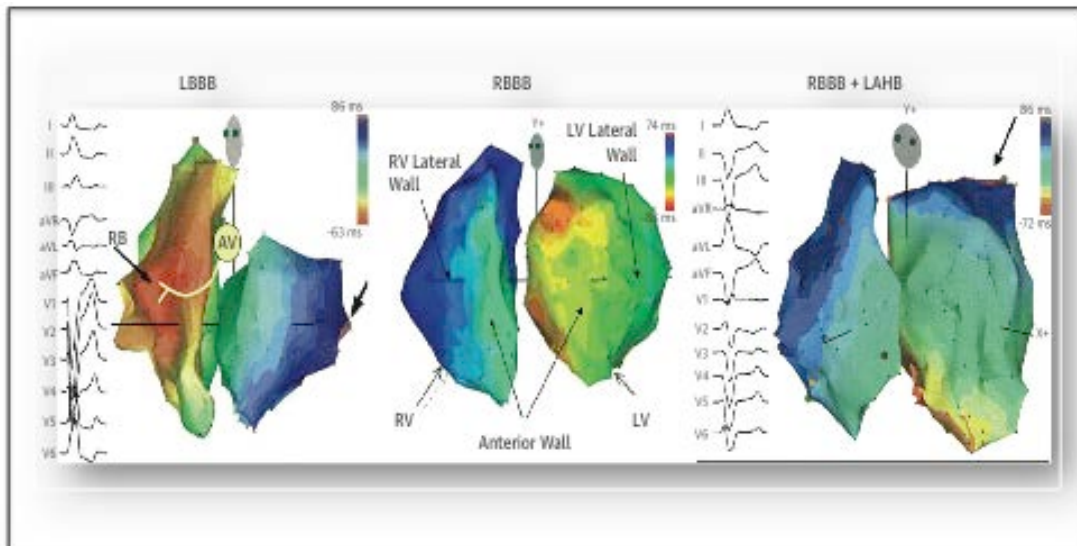


Figura 3. Padrões de ativação usando mapeamento eletroanatômico tridimensional comparando bloqueio de ramo esquerdo (LBBB), bloqueio de ramo direito (RBBB), RBBB e hemibloqueio anterior esquerdo (RBBB + LAHB). (Adaptado de Poole et al. JACC 2016. 67:9;1104–17)

Bode et al., em publicação recente, propuseram que a presença de um critério eletrocardiográfico, sugerindo captura póstero-lateral (V1 positivo e/ou D1 negativo no primeiro ECG pós-implante), correlaciona-se com melhora na função ventricular. Nesse estudo, a média de melhora da FE de VE em pacientes que preenchiam o critério morfológico de estimulação biventricular foi significativamente maior do que os que não encontraram estimulação biventricular (14,3% versus 2,6%, $p=0,0001$) [55].

A estimulação biventricular efetiva e sustentada é importante para se obter melhores resultados da TRC. Em um ensaio clínico recente, a porcentagem de estimulação biventricular entre 93-100% foi associada com redução de 44% no desfecho composto de mortalidade geral e hospitalização por ICC comparado com porcentagem de estimulação biventricular entre 0-92% (HR 0,56; $p < 0,0001$)[56]. Esses resultados foram confirmados por outros estudos, indicando que percentual de estimulação biventricular deve estar próximo a 100%.

Existem vários fatores críticos que devem ser levados em consideração para a TRC ser efetiva. Isto inclui confirmação da presença dos fatores abaixo descritos:

- 1 – Dissincronia mecânica;
- 2 – Condução suficientemente atrasada;
- 3 – Identificação da área de ativação mais atrasada;
- 4 – Comorbidades associadas;
- 5 – Cicatrizes miocárdicas, possivelmente alterando padrão de condução presentes;
- 6 – Resposta sexo específicas;
- 7 – Posicionamento do eletrodo de VE preferencialmente em alvos de ativação mais atrasada.

Em última análise o objetivo é reverter a dissincronia eletromecânica. Os fatores descritos acima ajudam a utilizar a TRC tanto

no contexto de indicação quanto planejamento terapêutico. Além disso a TRC inclui acompanhamento da evolução e necessidade de eventuais ajustes no dispositivo cardíaco.

Embora um QRS $>120\text{ms}$ seja o ponto inicial da seleção de candidatos à TRC, a análise individual dos fatores associado em cada paciente é essencial para indicação dessa terapia. As evidências sobre a influência desses fatores está crescendo na literatura mundial, e avançando para o manejo trans-operatório da TRC, com a escolha do local de estimulação, por exemplo. Além disso o seguimento dos pacientes parece ser de vital importância, onde a confirmação da estimulação biventricular real de cada paciente assume papel importante na resposta à terapia e deve ser sempre avaliado.

Contextualizando a TRC no Brasil, o grupo de Arrais Rocha publicou em 2015 estudo observacional prospectivo com o objetivo de desenvolver modelos preditores para o desfecho combinado de morte e transplante cardíacos em diferentes estágios da TRC[57]. No período pré-implante, disfunção ventricular direita, FE VE $< 25\%$ e uso de altas doses de diuréticos aumentaram o risco de morte e transplante cardíaco em 3,9; 4,8 e 5,9 vezes, respectivamente. No primeiro ano após TRC, disfunção ventricular direita, altas doses de diuréticos e hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva elevaram o risco de morte (razões de risco de 3,5; 5,3 e 12,5; respectivamente). No segundo ano após TRC,

disfunção ventricular direita e classe funcional III/IV foram fatores de risco significativos de mortalidade no modelo multivariado de Cox[57]. O mesmo grupo também publicou estudo observacional da sua série avaliando preditores ecocardiográficos de pior desfecho na TRC. No modelo multivariado de Cox, as variáveis FE de VE < 30%, disfunção diastólica grau III/IV e regurgitação mitral grau III, aferidas com 6-12 meses, relacionaram-se independentemente a aumento de mortalidade cardíaca ou transplante, com razões de risco de 3,1; 4,63 e 7,11; respectivamente[58].

Em resumo, diversas características modificáveis e não modificáveis são associadas à resposta à TRC e devem ser levadas em consideração antes e após a instituição da terapia. Essas características podem ser clínicas ou ecocardiográficas e também relativas ao procedimento de implante do ressincronizador e ao seguimento clínico dos mesmos.

JUSTIFICATIVA

A avaliação dos pacientes respondedores e não respondedores pode ajudar na seleção dos pacientes que serão submetidos à TRC, tornando o procedimento mais custo-efetivo e evitando potenciais eventos adversos a pacientes que não terão benefício clínico dessa terapia. O conhecimento dessa realidade no nosso meio é de fundamental importância para ajudar a traçar estratégias de uso racional dessa terapia, além do conhecimento e avaliação dos resultados alcançados localmente. Os objetivos deste estudo são o de determinar a realidade do implante de TRC e avaliar as variáveis independentemente associadas à mortalidade e à resposta a terapia de ressincronização cardíaca no seguimento clínico desses pacientes em um hospital terciário no sul do Brasil.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar sobrevida de pacientes submetidos a TRC em hospital terciário no Sul do Brasil e determinar variáveis clínicas e ecocardiográficas associadas a mortalidade e resposta à TRC.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- (1) Avaliar características clínicas e ecocardiográficas de pacientes submetidos a TRC;
- (2) Determinar a mortalidade em médio prazo de paciente submetidos a TRC;
- (3) Identificar taxa de pacientes com resposta à TRC.
- (4) Avaliar as variáveis associadas a resposta à TRC em análise univariada e multivariada.
- (5) Avaliar desfecho composto de mortalidade e/ou primeira hospitalização por ICC.

REFERÊNCIAS

1. Bocchi, E.A., Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D et al, *Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012*. Arq Bras Cardiol 2012. **98**(1 supl. 1): p. 1-33.
2. Rosa, M., Giro C, Alves T de O, Moura EC, Lacerda Lda S, Sant Anna LP, et al., *Analysis of mortality and hospitalization for cardiovascular diseases in Niterói, between 1998 and 2007*. . Arq Bras Cardiol, 2011. **96**(6): p. 477-83.
3. McMurray, J., Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. , *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*. European Heart Journal 2012. **33**: p. 1787-1847.
4. Mosterd, A., Hoes AW. , *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart, 2007. **93**: p. 1137-1146.
5. Yancy, C., Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Mark H et al. , *2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2013. **128**(16): p. e240-327.
6. Cleland, J., Daubert JC, 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**: p. 1539-49.
7. Abraham, W.T., Fisher WG, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, et al., *Cardiac resynchronization in chronic heart failure*. . N Engl J Med, 2002. **346**: p. 1845-53.
8. Brignole, M., Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O, et al. , *2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy*. Eur Heart J, 2013. **34**(29): p. 2281-329.
9. Russo, A.M., Stainback RF, Bailey SR, Epstein AE, Heidenreich PA, Jessup M et al., *ACCF/HRS/AHA/ ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**: p. 1323-73.
10. Kandala, J., Upadhyay GA, Altman RK, Parks KA, Orencole M, Mela T et al., *QRS morphology, left ventricular lead location, and clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy*. European Heart Journal, 2013. **34**: p. 2252-2262.
11. Bristow, M., Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al., *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure*. N Engl J Med 2004. **350**: p. 2140-2150.
12. McAlister, F., 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**: p. 2502-2514.
13. Fuganti, C., Melo CS, Moraes Jr AV, Pachon-Mateos JC, Pereira WL, Galvão Filho SS et al., *Diretriz: – Terapia de Ressincronização Cardíaca*. Relampa, 2015. **28**((2 Supl)): p. S26-S40.
14. Pachón-Mateos, J., Pereira WL, Batista Junior WD, Mateos JCP, Mateo EIP, Vargas RNA et al., *RBM - Registro Brasileiro de Marcapassos, Ressincronizadores e Desfibriladores*. Relampa 2013. **26**(1): p. 39-49.
15. Rohde, L., Bertoldi EG, Goldraich L, Polanczyk CA, *Cost-effectiveness of heart failure therapies*. . Nat Rev Cardiol, 2013. **10**(6): p. 338-54.
16. Nieminen, M., Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP et al., *EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population*. Eur Heart J, 2006. **27**: p. 2725-2736.
17. Cleland, J., McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T , Dargie HJ. , *The national heart failure audit for England and Wales 2008–2009*. Heart, 2011. **97**: p. 876-886.
18. Auricchio, A., Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR et al., *Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients*

- stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**: p. 2109-2116.
19. Cazeau, S., Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C et al, *Effects of multi-site biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay*. *N Engl J Med*, 2001. **344**: p. 873-880.
 20. Young, J., Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B et al., *Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial*. *JAMA*, 2003. **289**: p. 2685-2694.
 21. Wells, G., Healey JS, Talajic, Arnold JM, Sullivan S , Joan Peterson BA et al., *Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *CMAJ*, 2011. **March 2011**(183(4)): p. 421-29.
 22. Hsu, J., Solomon SD, Bourgoun, M, McNitt S, Goldenberg, Klein H et al. , *Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy and Associated Improvement in Clinical Outcome. The MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy) Study*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **59**: p. 2366-73.
 23. Zhang Q, X.Y., Yu Cm. , *Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder*. . *Curr Opin Cardiol.*, 2015. **30**(1): p. 40-9.
 24. Shanks, M., Delgado V, Ng AC, Auger D, Mooyaart EA, Bertini M et al., *Clinical and echocardiographic predictors of nonresponse to cardiac resynchronization therapy*. *Am Heart J*, 2011. **161**(3): p. 552-7.
 25. Boidol, J., Sredniawa B, Kowalski O, Szulik M, Mazurek M, Sokal A et al. , *Many response criteria are poor predictors of outcomes after cardiac resynchronization therapy: validation using data from the randomized trial* *Europace*, 2013. **15**: p. 835-844.
 26. Beshai, J., Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM et al., *Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS Complexes*. *N Engl J Med* 2007. **357**: p. 2461-71.
 27. Ghio, S., Cominesi IR. , *Papel de la ecocardiografía em la selección de los pacientes que responden a la terapia de resincronización cardíaca tras el estudio PROSPECT*. . *Rev Esp Cardiol*. , 2009. **62**(8): p. 843-6.
 28. Chung, E., Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J et al J, *Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial*. *Circulation*, 2008. **117**: p. 2608-2616.
 29. Sipahi, I., Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. , *Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials*. . *Arch Intern Med*, 2011. **171**: p. 1452-1462.
 30. Singh, J., Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A et al., *Left ven- tricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrilla- tor implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial*. *Circulation*, 2011. **123**: p. 1159-1166.
 31. Goldenberg, I., Moss AJ, Hall WJ, Foster E, Goldberger JJ, Santucci P et al., *Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT)*. *Circulation*, 2011. **124**: p. 1527-1536.
 32. Cleland, J., Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Daubert JC et al. , *An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure*. *Eur Heart J*, 2013. **34**: p. 3547-56.
 33. Stavrakis, S., Lazzara R, Thadani U. , *The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012. **23**: p. 163-8.
 34. Zareba, W., Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M et al., *Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT)*. . *Circulation*, 2011. **123**: p. 1061-1072.
 35. Goldenberg, I., Kutuyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al., *Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure*. *N Engl J Med* 2014. **370**: p. 1694-701.
 36. Gasparini, M., Mantica M, Galimberti P, Bocciolone M, Genovese L, Mangiacavacchi M et al., *Is the left ventricular lateral wall the best lead implantation site for cardiac resynchronization therapy?* *Pacing Clin Electrophysiol* 2003. **26**(1 Pt2): p. 162-168.
 37. Sipahi, I., Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC., *Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials*. . *Am Heart J*, 2012. **163**: p. 260-7.e3.

38. Arshad, A., Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barsheshet A, Goldenberg I et al., *Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial*. . J Am Coll Cardiol, 2011. **57**: p. 813-2-.
39. Biton, Y., Zareba W, Goldenberg I, Klein H, McNitt S, Polonsky B et al. , *Sex differences in long-term outcomes with cardiac resynchroni- zation therapy in mild heart failure patients with left bundle branch block*. . J Am Heart Assoc, 2015. **4**: p. e002013.
40. Saxon, L., Olshansky B, Volosin K, Steinberg JS, Lee BK, Tomassoni G et al., *Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study*. . J Cardiovasc Electrophysiol 2009. **20**: p. 764-768.
41. Thebault, C., Donal E, Meunier C, Gervais R, Gerritse B, Gold MR et al., *Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial*. Eur Heart J, 2012. **33**: p. 2662-2671.
42. Merchant, F., Heist EK, Nandigam KV, Mulligan LJ, Blendea D, Riedl L et al., *Interlead distance and left ventricular lead electrical delay predict reverse remodeling during cardiac resynchronization therapy*. Pacing Clin Electrophysiol 2010. **33**: p. 575-582.
43. Adelstein, E., Alam MB, Schwartzman D, Jain S, Marek J, Gorcsan J et al. , *Effect of echocardiography-guided left ventricu- lar lead placement for cardiac resynchronization therapy on mortality and risk of defibrillator therapy for ventricular arrhythmias in heart failure patients (from the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region [STARTER] trial)*. . Am J Cardiol, 2014. **113**: p. 1518-22.
44. Marek, J., Saba S, Onishi T, Ryo K, Schwartzman D, Adelstein EC et al. , *Usefulness of echocardiographically guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy in patients with intermediate QRS width and non-left bundle branch block morphology*. Am J Cardiol 2014. **113**: p. 107-16.
45. Khan, F., Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M et al. , *Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial*. J Am Coll Cardiol 2012. **59**: p. 1509-18.
46. Singh, J., Fan D, Heist EK, Alabiad CR, Taub C, Reddy V et al. , *Left ventric- ular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy*. Heart Rhythm, 2006. **3**: p. 1285-92.
47. Gold, M., Birgersdotter-Green U, Singh JP, Ellenbogen KA, Yu Y, Meyer TE et al. , *The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodeling with cardiac resynchronization therapy*. Eur Heart J 2011. **32**: p. 2516-24.
48. Adelstein, E., Saba S. , *Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocar- diographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy*. Am Heart J, 2007. **153**: p. 105-12.
49. Wong, J., Yee R, Stirrat J, Scholl D, Krahn AD, Gula LJ et al., *Influence of pacing site characteristics on response to cardiac resynchronization therapy*. Circ Cardiovasc Imag- ing 2013;6:542–50. Circ Cardiovasc Imaging, 2013. **6**: p. 542-50.
50. Truong, Q., Hoffman U, Singh JP., *Potential uses of CT for management of heart failure pa- tients with dyssynchrony*. Crit Pathw Cardiol, 2008. **7**(185-90).
51. Truong, Q., Singh JP, Cannon CP, Sarwar A, Nasir K, Auricchio A et al. , *Quantitative analysis of intraventricular dyssynchrony using wall thickness by multidetector computed tomography*. JACC Cardiovasc Imaging., 2008. **1**(6): p. 772-81.
52. Poole, J., Singh JP, Birgersdotter-Green U. , *QRS Duration or QRS Morphology. What Really Matters in Cardiac Resynchronization Therapy?* . J Am Coll Cardiol **2011**(67): p. 17.
53. Peichl, P., Kautzner J, Cihák R, Bytesník J., *The spectrum of inter- and intraventricular conduction abnormalities in patients eligible for cardiac resynchronization therapy*. Pacing Clin Electrophysiol, 2004. **27**: p. 1105-12.
54. Fantoni, C., Kawabata M, Massaro R, Regoli F, Raffa S, Arora V et al. , *Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using three-dimensional non- fluoroscopic electroanatomic mapping system*. . J Cardiovasc Electrophysiol 2005. **16**: p. 112-9, discussion 120-1.
55. Bode, W., Bode MF, Gettes L, Jensen BC, Mounsey JP, Chung EH., *Prominent R wave in ECG lead VI predicts improvement of left ventricular ejection fraction after cardiac resynchronization therapy in patients with or without left bundle branch block*. Heart Rhythm 2015. **12**(10): p. 2141-2147.

56. Koplán, B., Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. , *Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary?* . J Am Coll Cardiol 2009. **53**: p. 355-360.
57. Rocha, E., Pereira FTM, Abreu JS, Lima JWO, Monteiro MPM, Rocha Neto AC et al., *Desenvolvimento e Validação de Modelos Preditores de Mortalidade Cardíaca e Transplante na Terapia de Ressincronização Cardíaca*. Arq Bras Cardiol, 2015. **105**(4): p. 399-409.
58. Rocha, E., Pereira FTM , Abreu JS , Lima JWO, Monteiro MPM , Rocha Neto AC et al., *Parâmetros Ecocardiográficos Preditores de Pior Evolução após a Terapia de Ressincronização Cardíaca*. Arq Bras Cardiol, 2015. **105**(6): p. 552-559.

Artigo Original

Preditores de resposta ecocardiográfica e de mortalidade à terapia de resincronização cardíaca em um hospital terciário no sul do Brasil: Um Estudo de Coorte

Guilherme F. Gazzoni, Matheus Bom Fraga, Andres Di Leoni Ferrari,
Pablo da Costa Soliz, Anibal P. Borges, Eduardo Bartholomay, Carlos A. A. Kalil,
Vanessa Giaretta e Luis E. Rohde

Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do
Sul. Divisão de Arritmias e Eletrofisiologia do Hospital São Lucas da Pontifícia
Universidade Católica -RS

Endereço para correspondência:

Guilherme Gazzoni
Av. Ipiranga nº6690, 3º andar, Sala 300 – CDTI,
CEP 90610-000, Porto Alegre – RS, Hospital São Lucas da PUC-RS

ABSTRACT

Background: Clinical studies have shown that up to 40% of patients do not respond to cardiac resynchronization therapy (CRT) and the appropriate patient selection is critical to the success of CRT in heart failure.

Objective: Evaluation of predictors of mortality and response to CRT.

Methods: A retrospective cohort study including patients undergoing CRT in a tertiary hospital in southern Brazil between 2008 and 2014. Survival was assessed through the database of the Department of Health of the state. Predictors of echocardiographic response were evaluated using Poisson regression method. Survival analysis was performed by Cox regression and Kaplan Meyer curves.

Results: We included 170 patients with a mean follow-up of 1011 ± 632 days. The overall mortality was 30%. The independent predictors of mortality identified were age (hazard ratio [HR] 1.05; $p = 0.027$), acute myocardial infarction (AMI) (HR 2.17, $p = 0.049$) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (HR 3.13, $p = 0.015$). The percentage of biventricular pacing in 6 months was identified as mortality protective factor ([HR] 0.97; $p = 0.048$). The independent predictors associated with echocardiographic response were the absence of mitral regurgitation, the left bundle branch block and the biventricular pacing percentage.

Conclusion: The mortality was independently associated with age, presence of COPD and previous AMI. The highest percentage of biventricular pacing assessed 6 months after implantation of the resynchronization was independently associated with improved survival and response to CRT.

Keywords: Heart Failure; Mortality; Hospitalization; Cardiac Resynchronization Therapy; Follow-Up; Artificial Pacemaker.

RESUMO

Fundamento: Estudos Clínicos demonstram que até 40% dos pacientes não respondem à terapia de ressincronização cardíaca (TRC), assim a seleção apropriada dos pacientes é fundamental para o sucesso da TRC na insuficiência cardíaca.

Objetivo: Avaliação de preditores de mortalidade e resposta à TRC.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo incluindo os pacientes submetidos à TRC em hospital terciário no Sul do Brasil entre 2008 e 2014. A sobrevida foi avaliada através de banco de dados da Secretaria Estadual de Saúde (RS). Os preditores de resposta ecocardiográfica foram avaliados utilizando método de regressão de *Poisson*. A análise de sobrevida foi feita por regressão de Cox e curvas de Kaplan Meyer.

Resultados: Foram incluídos 170 pacientes com seguimento médio de 1011 ± 632 dias. A mortalidade total foi de 30%. Os preditores independentes de mortalidade identificados foram idade (*hazzard ratio* [HR] de 1,05; $p=0,027$), infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio (HR de 2,17; $p=0,049$) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (HR de 3,13; $p=0,015$). O percentual de estimulação biventricular em 6 meses foi identificado com fator protetor de mortalidade ([HR] 0,97; $p = 0,048$). Os preditores independentes associados a reposta ecocardiográfica foram ausência de insuficiência mitral, bloqueio de ramo esquerdo e percentual de estimulação biventricular.

Conclusão: A mortalidade foi independentemente associada à idade, presença de DPOC e IAM prévio. O maior percentual de estimulação biventricular avaliado 6 meses após o implante do ressincronizador foi independentemente associado a melhora da sobrevida e maior reposta à TRC.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Mortalidade; Hospitalização; Terapia de Ressincronização Cardíaca; Seguintos; Marcapasso Artificial.

INTRODUÇÃO

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) tem o potencial de melhorar morbidade, mortalidade e remodelamento reverso em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) refratária à terapia medicamentosa[1-5]. Ao longo dos últimos anos, baseado nos benefícios apresentados em grandes ensaios clínicos[1, 4, 6], a TRC está sendo largamente utilizada em pacientes com ICC, fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) diminuída e que apresentem QRS largo, principalmente na presença de padrão de bloqueio de ramo esquerdo (BRE). No Brasil, existe documentação de relação de custo-efetividade aceitável para o uso de TRC no cenário do sistema público[7]. Contudo, além do alto custo para o sistema de saúde, aproximadamente 30%-40% dos casos selecionados para o tratamento não se beneficiam da TRC, conforme dados dos grandes estudos em ressincronização. Por isso, esforços redobrados devem ser realizados na seleção, implante e acompanhamento dos pacientes potencialmente candidatos e os submetidos à TRC. A seleção apropriada ou a exclusão de pacientes com poucos benefícios da terapia é estratégia desejada para que se obtenha maior taxa de sucesso na TRC[8]. A avaliação dos pacientes respondedores pode ajudar na seleção dos pacientes que serão submetidos à TRC, tornando o procedimento mais custo-efetivo e evitando potenciais

eventos adversos a pacientes que não terão benefício clínico dessa terapia.

O objetivo do presente estudo é a avaliação de sobrevida, hospitalização e resposta ecocardiográfica dos pacientes submetidos a TRC em hospital terciário no Sul do Brasil e determinar variáveis clínicas e ecocardiográficas associadas a resposta ou não à TRC.

MÉTODOS

Logística, Critérios de Inclusão e Exclusão

Esse estudo de coorte retrospectivo incluiu pacientes portadores de ICC, submetidos à TRC isolada ou associada ao implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI). Foram incluídos todos os pacientes submetidos a implante de marcapasso cardíaco multissítio (ressincronizador cardíaco) pelo sistema único de saúde (SUS), no Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUC-RS, entre os anos de 2008 a 2014, conforme fluxograma ilustrado na figura 1. Foram excluídos do presente protocolo pacientes com idade inferior a 18 anos, pacientes de convênios de saúde e particulares, pacientes submetidos a troca isolada de gerador ou a implante isolado de CDI.

A população do estudo é constituída de pacientes com disfunção ventricular grave com terapia médica otimizada. Após o preenchimento dos critérios de inclusão, foram coletados os dados dos pacientes no ambulatório de Estimulação Cardíaca – Marcapasso desta instituição. O investigador responsável preencheu um protocolo sistematizado de avaliação baseado no prontuário desses pacientes, até a última consulta no ambulatório. Pacientes sem acompanhamento clínico recente (últimos 6 meses) foram convidados a realizar revisão do seu marcapasso ou entrevistados por telefone. Todos os pacientes submetidos à TRC tem

seguimento no ambulatório de estimulação cardíaca para avaliação do marcapasso multissítio. A primeira avaliação ocorre em 30 dias após o implante e após a cada 6 meses ou antes se necessário. Embora todos os pacientes tenham a maior parte das revisões do dispositivo no Hospital São Lucas, grande parte dos pacientes faz o acompanhamento clínico em outros locais, o que dificulta a avaliação de alguns exames pós-operatórios. Os dados de mortalidade foram aferidos no banco de dados de Notas de Óbito da Secretaria Estadual de Saúde do RS, através do Núcleo de Informação de Mortalidade (NIS-RS). O seguimento dos pacientes foi acompanhado até 22/09/2015, data final da avaliação dos óbitos na Secretaria de Saúde.

Desfechos clínicos

Os desfechos principais avaliados foram a mortalidade em médio prazo, a resposta ecocardiográfica e desfecho composto de mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca. A definição de resposta ecocardiográfica foi considerada como um incremento da fração de ejeção (FE) de ventrículo esquerdo (VE) $\geq 5\%$ ou redução no volume sistólico final de ventrículo esquerdo (VSFVE) $\geq 15\%$. A definição de resposta foi baseada em critérios descritos em estudos prévios[9].

Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio-padrão, exceto pelo tempo de seguimento, que foi apresentado em mediana e amplitude interquartílica. As variáveis qualitativas foram descritas como frequência absoluta e percentual. Na análise bivariada foram realizados teste t para variáveis quantitativas e teste de qui-quadrado para variáveis qualitativas.

Para avaliar os preditores de resposta ecocardiográfica foram utilizadas análises univariadas e multivariadas de regressão de *Poisson* com variâncias robustas (desfecho binário). A análise de sobrevida foi feita por regressão de Cox e curvas de Kaplan Meyer. O critério de entrada para a variável no modelo multivariado foi de que a mesma apresentasse um valor p inferior a 0,20 na análise univariada. Tamanho de amostra inicial de 110 pacientes foi calculado no programa WinPEPI (versão 11.43) com objetivo de identificar risco de 2,2 para a etiologia isquêmica considerando um nível de significância de 5%, poder de 80% e taxa de mortalidade estimada em 25%, usando como base dados de sub-estudo do CARE-HF[10]. As demais análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS versão 20.0. Um valor de p bicaudal inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Aspectos Éticos

Esse estudo consiste numa coorte retrospectiva com utilização de dados de prontuário, sem a identificação de dados de pacientes incluídos. Dessa forma, foi aplicado termo de utilização de dados, preenchido pelo pesquisador responsável. Quando foi necessário realizar entrevista ou avaliação clínica com o paciente foi aplicado termo de consentimento livre e esclarecido. Esse projeto de pesquisa foi aprovado no comitê de ética e pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS.

RESULTADOS

Pacientes. Foram incluídos 170 pacientes submetidos à TRC “*de novo*” entre os anos de 2008 a 2014 conforme fluxograma da Figura 1. O tempo médio de seguimento foi 1011 ± 632 dias (mediana de 901 dias; intervalo interquartil de 489 - 1473). Houveram 51 mortes nesse período, correspondendo a uma taxa de mortalidade total de 30%. A mortalidade cardiovascular avaliada no período foi de 15,3%, o que corresponde a aproximadamente metade da mortalidade total. As características dos pacientes, estratificadas por mortalidade e resposta ecocardiográfica estão descritas nas Tabelas 1 e 2 respectivamente.

Mortalidade Total. A mortalidade cumulativa no 1º, 2º e 3º ano de seguimento foram respectivamente 11,2% (19 pacientes), 21,2% (36

pacientes) e 25,9% (44 pacientes). A curva de sobrevida dos pacientes submetidos à TRC de toda a coorte pode ser vista na figura 2A. A Tabela 3 ilustra os preditores clínicos independentemente associados a mortalidade: idade (*hazard ratio* [HR] de 1,05;p=0,027), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)(HR de 3,13; p=0,015) e infarto agudo miocárdio (IAM) prévio(HR de 2,17; p=0,049). A idade foi analisada como variável contínua, sendo identificado um aumento do risco de mortalidade 5% para cada ano de vida a mais. Como esperado, um maior percentual de estimulação biventricular foi característica protetora para mortalidade (HR de 0,972; p = 0,048). Para cada percentual a mais de estimulação biventricular houve uma redução de 2,8% de mortalidade. Nas Figuras 3A e 4A, respectivamente, pode ser visto a curva de sobrevida para mortalidade total de acordo com a presença de IAM prévio e porcentagem de estimulação ventricular na avaliação de 6 meses. A variável estimulação biventricular foi dicotomizada para análise na curva de Kaplan Meyer. Ressalta-se o intenso efeito sobre a mortalidade daqueles pacientes que alcançaram taxa de estimulação biventricular maior que 95% em 6 meses, com diferenças absolutas de morte após 1500 dias de acompanhamento de aproximadamente 60%. Além disso, também realizamos estratificação entre pacientes com e sem resposta ecocardiográfica sobre mortalidade total, que pode ser apreciada na Figura 5A.

Hospitalização ou Mortalidade: Durante o seguimento, 64 pacientes (37,6%) apresentaram morte ou hospitalização. A curva de sobrevida de morte ou hospitalização de toda a corte pode ser vista na Figura 2B. Os fatores independentemente associados a mortalidade ou hospitalização foram fibrilação atrial (FA) (HR de 2,01; $p=0,03$), DPOC (HR de 2,84; $p=0,01$) e IAM prévio (HR de 2,02; $p=0,03$) (Tabela 4). De forma similar, um maior percentual de estimulação biventricular também foi fator protetor em relação a mortalidade ou hospitalização por ICC (HR de 0,97; $p=0,03$). Nas Figuras 3B e 4B, respectivamente, pode ser visto a curva de sobrevida de acordo com a presença de IAM prévio e porcentagem de estimulação ventricular na avaliação de 6 meses.

Resposta Ecocardiográfica: Conforme critérios previamente descritos, 42 pacientes (59%) apresentaram resposta ecocardiográfica. Para esta análise, avaliamos apenas aqueles pacientes que tinham dados ecocardiográficos antes e após TRC ($n = 71$). Na análise multivariada de possíveis preditores de resposta ecocardiográfica benéfica, os fatores independentemente associados foram presença de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) (HR de 2,58; $p=0,03$), maior percentual de estimulação biventricular em 6 meses (HR de 1,12; $p=0,03$) e ausência de presença de insuficiência mitral moderada a grave (HR de 6,43; $p=0,005$) de , como pode ser visto na Tabela 5.

Além disso, foi realizada análise de sobrevida estratificada entre pacientes com e sem resposta ecocardiográfica (Figura 5B). De forma interessante, os pacientes que apresentaram resposta ecocardiográfica tiveram um risco estatisticamente menor de mortalidade total e grande impacto no desfecho combinado de mortalidade e hospitalização por IC, com diferença absoluta superior a 40% após 1500 dias de seguimento.

Resposta Clínica-Classe Funcional: Foram analisados 101 pacientes nos quais eram disponíveis dados relativos a classe funcional em 12 meses. Identificamos que 71,3% dos pacientes apresentaram melhora de pelo menos 1 estágio de classe funcional no seguimento desse estudo. Os pacientes que apresentaram melhora na classe funcional apresentaram um risco 69% menor de mortalidade, conforme avaliado por método de regressão de Cox (HR de 0,31 para mortalidade; $p=0,006$).

DISCUSSÃO

O presente estudo avalia a TRC na prática do dia a dia no mundo real, em hospital terciário público e universitário no Brasil. Observamos os dados evolutivos disponíveis, relativo às características pré- e pós-implante de marcapasso multissítio (ressincronizador) em pacientes com ICC refratária em um centro cardiológico de alta complexidade. Não

existem muitos dados na esfera nacional e principalmente regional sobre a evolução desses pacientes.

Os resultados desse estudo são importantes para avaliação da efetividade da TRC em âmbito nacional e local. Os dados gerados podem ajudar a organizar o manejo dos pacientes candidatos e/ou submetidos à TRC. Considerando-se todos os vieses e limitações de um estudo de coorte com coleta de dados retrospectivos, os resultados desse estudo associados a dados sólidos já publicados na literatura, podem ajudar a identificar melhores candidatos à essa terapia no nosso meio e ajudar a planejar o melhor acompanhamento desses pacientes.

O desfecho mais robusto que avaliamos foi a mortalidade total. Esse dado foi coletado até data de seguimento pré-especificada, e contou com a colaboração da Secretaria de Saúde do estado do Rio Grande do Sul, através do Serviço de Informação de Óbito (SIM/RS), o qual repassou planilha completa e fidedigna em relação a mortalidade da população em estudo. Dessa forma, tentamos identificar preditores de mortalidade nessa população. Além disso avaliamos o desfecho mortalidade ou hospitalização e presença de resposta ecocardiográfica. Destacamos uma porcentagem baixa de mortalidade cardiovascular (15,3%) nesse estudo, correspondendo a aproximadamente metade das mortes totais. Esse número pode estar subestimado, devido a presença de

preenchimento de *causa mortis* inespecífica no banco do NIS-RS, como por exemplo insuficiência respiratória.

A mortalidade total desse estudo foi de 30 % em um seguimento médio de 34 meses e de 21,2% em 2 anos de seguimento. No estudo CARE-HF os pacientes foram incluídos no estudo entre 2001 e 2003 e houveram 82 centros participantes. A mortalidade dos pacientes submetidos à TRC do estudo CARE-HF em 1 e 2 anos foi de 9,2% e 18% respectivamente, sendo a mortalidade total de 20% em 29,4 meses, levemente inferior aquela que encontramos. Em estudo recentemente publicado realizado em um centro no Brasil, com pacientes incluídos entre 2008 e 2013, a mortalidade total foi de 25% (29/116) durante seguimento de 34 ± 17 meses[11].

No nosso estudo os preditores de mortalidade independentemente associados a mortalidade foram a idade, DPOC e presença de IAM prévio. Pacientes mais velhos e frágeis e a presença de DPOC, que é uma comorbidade pulmonar que caracteriza pior prognóstico, *per se*, quando associada a outras comorbidades podem explicar o fato do DPOC e idade serem preditores de mortalidade nesse estudo. Em relação ao paciente isquêmico, que também apresentou maior mortalidade, nós já sabemos por vários estudos prévios, que eles apresentam uma pior resposta à TRC, o que pode ser em parte pela presença de cicatrizes extensas[12]. Apesar disso, existem pacientes isquêmicos que respondem

adequadamente à TRC, e esforços tem sido empregados para identificação de fatores que possam identificar maior probabilidade de resposta. Talvez a identificação de áreas cardíacas mais atrasadas, antes e durante o implante do ressincronizador, através de ecocardiografia ou através da mensuração de atraso elétrico, possa ajudar a refinar a indicação de TRC nos pacientes isquêmicos e não isquêmicos. Alguns estudos atuais já têm apresentado resultados positivos no emprego dessas técnicas[3, 13-15]. O uso da ressonância magnética nuclear cardíaca pode ajudar a evitar cicatrizes e pode melhorar a taxa de resposta à TRC[16]. Há relatos de áreas cicatriciais mais extensas entre os não-respondedores[12, 17].

Adicionalmente, observamos que o percentual de estimulação biventricular avaliado em 6 meses pós-implante foi associado a maior sobrevida. Já existem dados consistentes na literatura que apontam na mesma direção. Recomenda-se que o percentual de estimulação biventricular deva ser o máximo possível, o que se associaria maior probabilidade de melhora clínica[18]. Estes achados reforçam o conceito que profissionais que lidam com pacientes com ICC avançada devam estar atentos e acompanhando periodicamente esses pacientes no pós-implante para obter o máximo possível de benefício clínico. Existem situações específicas, como a presença ou surgimento de fibrilação atrial e ectopias, por exemplo, que podem diminuir significativamente a taxa de

estimulação biventricular, reduzindo a chance de resposta clínica. Nesse estudo podemos observar claramente que pacientes com percentual de estimulação biventricular elevado (especialmente quando $\geq 95\%$) tiveram redução mortalidade total e do desfecho combinado de morte e hospitalização. Para cada 1% a mais de estimulação biventricular (variável contínua) observamos redução do risco de mortalidade em 2,8%, independente de outros fatores, de acordo com análise multivariada (HR-0,972 para mortalidade). Salientamos que a média de estimulação biventricular dos nossos pacientes já era relativamente alta, e mesmo assim conseguimos encontrar diferença significativa a favor da estimulação biventricular. Portanto, a mensagem para estimulação biventricular é de "quanto maior a estimulação melhor será a resposta". Além disso, existem outros ajustes relativos a temporização dos estímulos em ventrículo direito e esquerdo e sua relação com achados eletrocardiográficos, que não foram possíveis de abordar nesse estudo por se tratar de uma coorte retrospectiva.

Destacamos que a população estudada está estritamente dentro dos critérios de indicação vigentes no momento do implante, visto ser uma terapia onerosa e pouco disponível no nosso meio. Talvez por esta razão, o BRE não tenha sido marcador independente de sobrevida na análise multivariada e o percentual de pacientes com BRD, que sabidamente responde pior à TRC, foi muito baixo.

Avaliamos também os desfechos compostos de mortalidade e hospitalização, além de resposta ecocardiográfica. Quanto ao desfecho composto de mortalidade e hospitalização, os fatores associados a mortalidade foram FA, DPOC e IAM prévio. A estimulação biventricular, de forma consistente, foi fator protetor. Nos pacientes caracterizados com resposta ecocardiográfica benéfica (remodelamento reverso) nesse estudo (aumento de FE de VE $\geq 5\%$ e/ou redução de volume sistólico final de VE $\geq 15\%$) a mortalidade foi significativamente menor. Os principais preditores de resposta a TRC, já relatados na literatura, são sexo feminino, etiologia não isquêmica da ICC, presença de BRE e QRS $\geq 150\text{ms}$ [19, 20]. No nosso estudo o percentual de resposta ecocardiográfica foi de 59,1% com 40,9% de não respondedores, o que estaria compatível com a faixa de 30-40 % de não respondedores relatados na literatura. Dados de 15 estudos agrupados em artigo de Zhang mostraram uma taxa de resposta clínica de 66,9% e em sub-estudo do PROSPECT a taxa de resposta ecocardiográfica foi de 56,9%, com 43,1% de não respondedores[20-22]. As variáveis independentemente associadas a resposta ecocardiográfica foram ausência de insuficiência mitral, presença de BRE e estimulação biventricular. O único desfecho independentemente associado a presença de BRE foi a resposta ecocardiográfica, refletindo possivelmente uma associação fidedigna entre dissincronia elétrica no ECG e eletromecânica na ecocardiografia.

Nos outros desfechos a ausência de significância pode depender do tamanho da amostra. Enfatizamos que as taxas de mortalidade geral foram comparáveis às da literatura, e o percentual de pacientes com melhora clínica sintomática em 12 meses foi 71,3%. Dessa forma, considerando-se a melhora da classe funcional como critério de resposta, tivemos 28,7% de não respondedores à TRC. Assim como no estudo de Boidol et al, a melhora da classe funcional se correlacionou significativamente com diminuição da mortalidade, o que confere maior valor a esse critério de resposta, embora essa seja uma avaliação subjetiva[9].

De uma forma geral, o presente estudo confirma vários achados da literatura, e pode nos ajudar a selecionar paciente candidato à TRC. Deve-se salientar que esses pacientes após submetidos ao implante de ressinchronizador devem ser mantidos em contato próximo, com revisões frequentes para avaliação e possíveis ajustes, como intervenções para otimizar o percentual de estimulação biventricular. Essas intervenções podem ser medicamentosas ou através de procedimentos como a ablação do nó AV em pacientes com fibrilação atrial, o que permitirá percentual de estimulação biventricular estar próximo de 100%.

Enfatizamos que esse estudo foi realizado apenas com pacientes do SUS, em um hospital terciário, que recebe pacientes de todo o estado do Rio Grande do Sul para avaliação e tratamento. Dessa forma acreditamos

que esse estudo representa com fidedignidade a realidade da maior parte dos pacientes submetidos à TRC no nosso país.

As principais limitações desse estudo referem-se a possíveis vieses de informação, visto se tratar de estudo retrospectivo de revisão de prontuário com taxa não ideal de informações inexistentes. No caso desse estudo, por exemplo, houve número limitado de pacientes com dados ecocardiográficos adequados antes e após implante do ressincronizador. Muitos pacientes não fizeram exames de controle ou os fizeram em outros locais, diferentes no hospital de referência. Além disso o resultado de muitos exames pré-operatórios também não foram identificados.

CONCLUSÃO

A mortalidade nos pacientes submetidos à TRC em hospital terciário no sul do Brasil foi independentemente associada à idade, presença de DPOC e IAM prévio. O maior percentual de estimulação biventricular avaliado 6 meses após o implante do ressincronizador foi independentemente associado a melhora da sobrevida e menor risco do desfecho combinado de morte e hospitalização. Resposta ecocardiográfica adequada, aferida por indícios de remodelamento reverso, também foi associada a menor risco de mortalidade total e hospitalização por IC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cleland, J., Daubert JC, 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**: p. 1539-49.
2. Abraham, W.T., Fisher WG, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, et al., *Cardiac resynchronization in chronic heart failure.* . N Engl J Med, 2002. **346**: p. 1845-53.
3. Kandala, J., Upadhyay GA, Altman RK, Parks KA, Orencole M, Mela T et al., *QRS morphology, left ventricular lead location, and clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy.* European Heart Journal, 2013. **34**: p. 2252-2262.
4. Bristow, M., Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al., *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure.* N Engl J Med 2004. **350**: p. 2140-2150. in advanced chronic
5. McAlister, F., 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**: p. 2502-2514.
6. Moss, A., Hall WJ , Cannom DS, et al., *Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events.* N Engl J Med 2009. **361**: p. 1329-1338.
7. Rohde, L., Bertoldi EG, Goldraich L, Polanczyk CA, *Cost-effectiveness of heart failure therapies.* . Nat Rev Cardiol, 2013. **10**(6): p. 338-54.
8. Fuganti, C., Melo CS, Moraes Jr AV, Pachon-Mateos JC, Pereira WL, al., *Diretriz: – Terapia de Ressincronização Cardíaca.* Relampa, 2015. **28**((2 Supl)): p. S26-S40. Galvão Filho SS et
9. Boidol, J., Sredniawa B, Kowalski O, Szulik M, Mazurek M, Sokal A et al. , *Many response criteria are poor predictors of outcomes after cardiac resynchronization therapy: validation using data from the randomized trial* Europace, 2013. **15**: p. 835-844.
10. Cleland, J., Freemantle N, Ghio S, Fruhwald F, Shankar A, Marijanowski M et al., *Predicting the Long-Term Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Mortality From Baseline Variables and the Early Response. A Report From the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial.* Journal of the American College of Cardiology, 2008. **52**(6): p. 438-45.
11. Rocha, E., Pereira FTM, Abreu JS, Lima JWO, Monteiro MPM, Rocha Neto AC et al., *Desenvolvimento e Validação de Modelos Preditores de Mortalidade Cardíaca e Transplante na Terapia de Ressincronização Cardíaca.* Arq Bras Cardiol, 2015. **105**(4): p. 399-409.
12. Adelstein, E., Saba S. , *Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy.* Am Heart J, 2007. **153**: p. 105-12.
13. Singh, J., Fan D, Heist EK, Alabiad CR, Taub C, Reddy V et al. , *Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy.* Heart Rhythm, 2006. **3**: p. 1285-92.
14. Singh, J., Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A et al., *Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial.* Circulation, 2011. **123**: p. 1159-1166.
15. Gold, M., Birgersdotter-Green U, Singh JP, Ellenbogen KA, Yu Y, Meyer TE et al. , *The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodeling with cardiac resynchronization therapy.* Eur Heart J 2011. **32**: p. 2516-24.
16. Leyva, F., Foley P, Chalil S, Ratib K, Smith RE, Prinzen F et al., *Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance.* J Cardiovasc Magn Reson, 2011. **13**: p. 29-38.
17. Wong, J., Yee R, Stirrat J, Scholl D, Krahn AD, Gula LJ et al., *Influence of pacing site characteristics on response to cardiac resynchronization therapy.* Circ Cardiovasc Imaging 2013;**6**:542–50. Circ Cardiovasc Imaging, 2013. **6**: p. 542-50.
18. Koplán, B., Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. , *Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary?* . J Am Coll Cardiol 2009. **53**: p. 355-360.

19. Hsu, J., Solomon SD, Bourgoun, M, McNitt S, Goldenberg, Klein H et al. , *Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy and Associated Improvement in Clinical Outcome. The MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy) Study.* J Am Coll Cardiol, 2012. **59**: p. 2366-73.
20. Zhang Q, X.Y., Yu Cm. , *Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder.* . Curr Opin Cardiol., 2015. **30**(1): p. 40-9.
21. Shanks, M., Delgado V, Ng AC, Auger D, Mooyaart EA, Bertini M et al., *Clinical and echocardiographic predictors of nonresponse to cardiac resynchronization therapy.* Am Heart J, 2011. **161**(3): p. 552-7.
22. Bax, J., Gorcsan J III., *Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective.* J Am Coll Cardiol, 2009. **53**: p. 1933-1943.

Tabela 1. Características da população submetida a TRC estratificada pela sobrevivência.

	Todos pacientes (n=170)	Vivos (n=119)	Mortos (n=51)	Valor de p
Idade, anos	63,5±12	61,4±11,7	68,3±11,4	p<0,001
Sexo				p=0,72
Masculino	115(67,6%)	79(66,4%)	36(70,6%)	
Feminino	55(32,4%)	40(33,6%)	15(29,4%)	
Tipo dispositivo				p= 0,21
Ressincronizador	33(19,4%)	20(16,8%)	13(25,5%)	
CDI-Ressincronizador	137(80,6%)	99(83,2%)	38(74,5%)	
Etiologia ICC				p=0,16
Isquêmica	68(40,0%)	44(36,9%)	24(47,1%)	
Não-isquêmica	89(51,7%)	67(56,1%)	22(42,9%)	
Classe NYHA				p=0,35
I	1 (0,7%)	1(0,9%)	0(0%)	
II	23 (15,2%)	17(15,7%)	6(14%)	
III	98 (64,9%)	73(67,6%)	25(58,1%)	
IV	29 (19,2%)	17(15,7%)	12(27,9%)	
HAS	131 (79,9%)	90(78,9%)	41(31,3%)	p=0,83
DM	53 (32,3%)	36(31,6%)	17(34%)	p=0,86
IAM prévio	57 (36,1%)	34(30,9%)	23(47,9%)	p=0,048
DPOC	17 (10,4%)	9(7,9%)	8(16%)	p=0,16
IRC	40 (24,4%)	24(21,1%)	16(32%)	p=0,17
FibrilaçãoAtrial	52(31,7%)	29(25,4%)	23(46%)	p=0.01
Medicações				
IECA	97(60,2%)	70(62,5%)	27(55,1%)	p=0,39
ARA II	34(21,1%)	26(23,2%)	8(16,3%)	p=0,40
Beta bloqueador	140(87%)	98(87,5%)	42(85,7%)	p=0,80
Espirinolactona	105(65,2%)	76(67,9%)	29(59,2%)	p=0,36
Eletrocardiograma				
QRS	157,6±28,6	156,7±28,5	159,7±29	p=0,58
BRE	102(61,8%)	76(66,1%)	26(52%)	p=0,12
BRD	10(6,1%)	3(2,6%)	7(14%)	p=0,009
BRI	10(6,1%)	4(3,5%)	6(12%)	p=0,069

QRS \geq 150ms	90(54,9%)	64(56,1%)	26(52%)	p=0,73
Ritmo				p=0,16
Sinusal	111(67,3%)	82(71,9%)	29(56,9%)	
Marcapasso	24(14,5%)	14(12,3%)	10(19,6%)	
Fibrilação Atrial	30(18,2%)	18(15,8%)	12(23,5%)	
Ecocardiograma				
FE	26,8 \pm 7	27,8 \pm 6,5	24,6 \pm 7,5	p=0,01
AE	4,8 \pm 0,7	4,6 \pm 0,7	5,2 \pm 0,7	p \leq 0,001
PSAP	44 \pm 16,5	40 \pm 16,6	50,8 \pm 13,7	p=0,007
VSFVE	140 \pm 53,1	139,3 \pm 50,7	141,8 \pm 58,7	p=0,83
VDFVE	202 \pm 63	202 \pm 57	201,5 \pm 74,6	p=0,97
Insuficiência mitral				p=0,02
Mínima	15(17,9%)	14(23,3%)	1(6,7%)	
Leve	50 (59,5%)	37(61,7%)	13(54,2%)	
Moderada	14 (16,7%)	6(10%)	8(33,3%)	
Grave	5 (6%)	3(5%)	2(8,3%)	
FE pós-TRC	34,7 \pm 11,4	37,3% \pm 11,1	26,9% \pm 8,4	p \leq 0,001
Eletrodo VE				p=0,11
Seio coronário	158(92,9%)	108(90,8%)	50(98%)	
Toracotomia	12(7,1%)	11(9,2%)	1(2%)	
BIV	95,5%(\pm 9,7)	96,6%(\pm 8,2)	92,1%(\pm 12,9)	p=0,02
BIV \geq 95%				p \leq 0,001
\geq 95%	111 (79,3%)	92(86%)	19(57,6%)	
<95%	29 (20,7%)	15(14%)	14(42,4%)	

Dados expressos com média \pm desvio padrão ou números absolutos (percentual).

* CDI – cardiodesfibrilador implantável; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; HAS – hipertensão arterial sistêmica; DM – diabetes mellitus; IAM – infarto agudo do miocárdio; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC – insuficiência Renal Crônica; IECA – Inibidor da enzima de conversão em angiotensina; ARA II – antagonista do receptor de angiotensina II; BRE – bloqueio de ramo esquerdo; BRD – bloqueio de ramo direito; BRI – bloqueio de ramo indeterminado; FE – fração de ejeção; AE – átrio esquerdo; PSAP – pressão sistólica da artéria pulmonar; VSFVE – volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE – volume diastólico do ventrículo esquerdo; BIV – estimulação biventricular em 6 meses.

Tabela 2. Características da população submetida a TRC estratificada pela presença de resposta ecocardiográfica

	Pacientes com eco pré e pós implante (n=71)	Com Resposta ECO (n=42)	Sem Resposta ECO (n=29)	Valor de p
Idade, anos	61,6±10,4	61,7±9,9	61,6±11,2	p=0,97
Sexo				p=0,79
Masculino	51(71,8%)	31(73,8%)	20(69%)	
Feminino	20(28,2%)	11(26,2%)	9(31%)	
Tipo dispositivo				p=0,9
Ressincronizador	7(9,9%)	4(9,5%)	3(10,3%)	
CDI-Ressincronizador	64(90,1%)	38(90,5%)	26(89,7%)	
Etiologia ICC				p=0,34
Isquêmica	30(42,9%)	16(38,1%)	14(50%)	
Não-isquêmica	40(57,1%)	26(61,9%)	14(50%)	
Classe NYHA				p=0,13
I	0 (0%)	0(%)	0(0%)	
II	13 (20,3%)	7(20%)	6(20,7%)	
III	38 (59,4%)	24(68,6%)	14(48,3%)	
IV	13(20,3%)	4(11,4%)	9(31%)	
HAS	58(81,7%)	35(83,3%)	23(79,3%)	p=0,76
DM	21(29,6%)	12(28,6%)	9(31%)	p=1
IAM prévio	27(39,1%)	11(26,8%)	16(57,1%)	p=0,01
DPOC	5(7%)	4(9,5%)	1(3,4%)	p=0,32
IRC	18(25,4%)	10(23,8%)	8(27,6%)	p=0,78
Fibrilação atrial	17(23,9%)	10(23,8%)	7(24,1%)	p=1
Medicações				
IECA	51(72,9%)	30(73,2%)	21(72,4%)	p=1
ARA II	15(21,4%)	9(22%)	6(20,7%)	p=1
Beta bloqueador	63(90%)	36(87,8%)	27(93,1%)	p=0,7
Espironolactona	48(68,6%)	28(68,3%)	20(69%)	p=1
Eletrocardiograma				
QRS	158,4±24,7	162,5±24,4	152,6±24,4	p=0,13
BRE	46 (64,8%)	31(73,8%)	15(51,7%)	p=0,08
BRD	6 (8,6%)	0(0%)	6(21,4%)	p=0,002

BRI	6 (8,6%)	4(9,5%)	2(7,1%)	p=0,7
QRS \geq 150ms	45(65,2%)	28(68,3%)	17(37,8%)	p=0,6
Ritmo				p=0,86
Sinusal	52 (74,3%)	30(73,2%)	22(75,9%)	
Marcapasso	9(12,9%)	5(12,2%)	4(13,8%)	
Fibrilação Atrial	9(12,9%)	6(14,6%)	3(10,3%)	
Ecocardiograma				
FE	27,8 \pm 7,8	27,8 \pm 6,5	24,6 \pm 7,6	p=0,012
AE	4,7 \pm 0,8	4,5 \pm 0,7	4,9 \pm 0,9	p=0,1
PSAP	43,4 \pm 16,2	39,93 \pm 16,6	50,81 \pm 13,7	p=0,007
VSFVE	143 \pm 55,9	155,6 \pm 59,2	130,52 \pm 49,9	p=0,08
VDFVE	210 \pm 62,8	218,5 \pm 61,6	201 \pm 64	p=0,28
Insuficiência mitral				p=0,03
Mínima	11(21,2%)	9(34,6%)	2(7,7%)	
Leve	30 (57%)	15(57,7%)	15(57,7% $\%$)	
Moderada	9 (17,3%)	2(7,7%)	7(26,9%)	
Grave	2 (3,8%)	0(0%)	2(7,7% $\%$)	
FE pós-TRC	34,4 \pm 10,4	39,8% \pm 9,4	26,7% \pm 6,2	p \leq 0,001
Eletrodo VE				p=0,32
Seio coronário	66 (93%)	38(90,5%)	28(96,6%)	
Toracotomia	5 (7%)	4(9,5%)	1(3,4%)	
BIV	95,3 \pm 9,3%	98,4 \pm 2,6%	90 \pm 13,5%	p \leq 0,001
BIV \geq95%				p \leq 0,001
\geq 95%	48(77,4%)	36(92,3%)	12(52,2%)	
$<$ 95%	14(22,6%)	3(7,7%)	11(47,8%)	

Dados expressos com média \pm desvio padrão ou números absolutos (percentual).

* CDI – cardiodesfibrilador implantável; ICC – insuficiência cardíaca; HAS – hipertensão arterial sistêmica; DM – diabetes mellitus; IAM – infarto agudo do miocárdio; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC – insuficiência Renal Crônica; IECA – Inibidor da enzima de conversão em angiotensina; ARA II – antagonista do receptor de angitensina II; BRE – bloqueio de ramo esquerdo; BRD – bloqueio de ramo direito; BRI – bloqueio de ramo indeterminado; FE – fração de ejeção, AE – átrio esquerdo; PSAP – pressão sistólica da artéria pulmonar; VSFVE – volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE – volume diastólico do ventrículo esquerdo; BIV – estimulação biventricular em 6 meses.

Tabela 3. Análise univariada e modelo de risco proporcional de Cox para desfecho de mortalidade total.

	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	95 % CI	p	HR	95% CI	p
Idade	1,05	1,02-1,1	0,001	1,05	1.01-1,09	0,027
DPOC	2,33	1,09-5,01	0,030	3,13	1,25-7,82	0,015
FA crônica	1,79	1,03-3,13	0,039			
BRE	0,60	0,34-1,04	0,070			
BIV.6m	0,97	0,95-0,99	0,008	0,972	0,94-1	0,048
IAM prévio	1,91	1,08-3,37	0,026	2,17	1,003-4,70	0,049
IRC	1,82	1,005-3,30	0,048			
TRC sem CDI	1,63	0,87-3,06	0,130			

HR – “Hazard Ratio”; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica ; FA – fibrilação atrial ; BRE – bloqueio de ramo esquerdo; estimulação bi-ventricular em 6 meses; IAM – infarto agudo do miocárdio; IRC – insuficiência renal crônica ; TRC – terapia de ressincronização cardíaca; CDI – cardiodesfibrilador implantável.

Tabela 4. Análise univariada e modelo de risco proporcional de Cox para desfecho de hospitalização ou mortalidade total.

	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	95 % CI	p	HR	95% CI	p
FA Crônica	1,74	1,05-2,86	0,030	2,01	1,06-3,84	0,03
Idade	1,03	1,01-1,06	0,002			
DPOC	2,73	1,36-5,45	0,004	2,84	1,27-6,37	0,01
BRD	3,18	1,56-6,47	0,001			
BRE	0,51	0,31-0,84	0,008			
BIV.6m	0,97	0,95-0,99	0,004	0,97	0,95-0,99	0,035
IAM prévio	2,08	1,26-3,45	0,004	2,02	1,06-3,87	0,03
QRS>150	0,65	0,40-1,07	0,095			

HR – “Hazard Ratio”; FA – fibrilação atrial ; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica ; BRD – bloqueio de ramo direito; BRE – bloqueio de ramo esquerdo; BIV.6m – estimulação biventricular em 6 meses; IAM – infarto agudo do miocárdio.

Tabela 5. Análise univariada e multivariada para resposta ecocardiográfica após TRC

	Análise univariada			Análise multivariada		
	RR	95 % CI	p	RR	95% CI	p
Insuf. Mitral Mín.*	4,5	1,24-16,25	0,022	6,43	1,76-23,46	0,005
Insuf. Mitral leve*	2,75	0,74-10,13	0,128			
DPOC	1,39	0,85-2,25	0,184			
Estreitamento QRS	1,42	0,84-2,40	0,193			
BRE	1,53	0,94-2,49	0,085	2,58	1,08-6,17	0,03
BIV.6m	3,5	1,27-9,67	0,016	1,12	1,01-1,25	0,030
IAM prévio	0,57	0,35-0,93	0,026			
Duração QRS	1,01	0,99-1,017				
Atrio Esquerdo	0,75	0,55-1,02	0,070			
VSFVE	1,01	1,00-1,01	0,042			
Fração Ejeção	0,97	0,95-0,99	0,032			

RR – risco relativo; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica ; BRE – bloqueio de ramo esquerdo; BIV.6m – estimulação bi-ventricular em 6 meses ; IAM – infarto agudo do miocárdio; VSFVE – volume sistólico final de ventrículo esquerdo

* Comparação com insuficiência mitral moderada a grave.

LEGENDA DAS FIGURAS

Figura 1. Fluxograma descritivo do protocolo de pesquisa. IC – insuficiência cardíaca; TMO – terapia medicamentosa otimizada; TRC – terapia de ressincronização cardíaca; CDI – cardiodesfibrilador implantável.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meyer de mortalidade total (A) e de sobrevida livre de morte total ou hospitalização (B) de toda coorte.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meyer de mortalidade total (A) e de sobrevida livre de morte total ou hospitalização (B) estratificados por presença de IAM.

Figura 4. Curva de Kaplan-Meyer de mortalidade total (A) e de sobrevida livre de morte total ou hospitalização (B) estratificados por presença de estimulação biventricular superior ou igual a 95% (BIV.6m)

Figura 5. Curva de Kaplan-Meyer de mortalidade total (A) e de sobrevida livre de morte total ou hospitalização (B) estratificados por presença de reposta ecocardiográfica.

Figura 1.

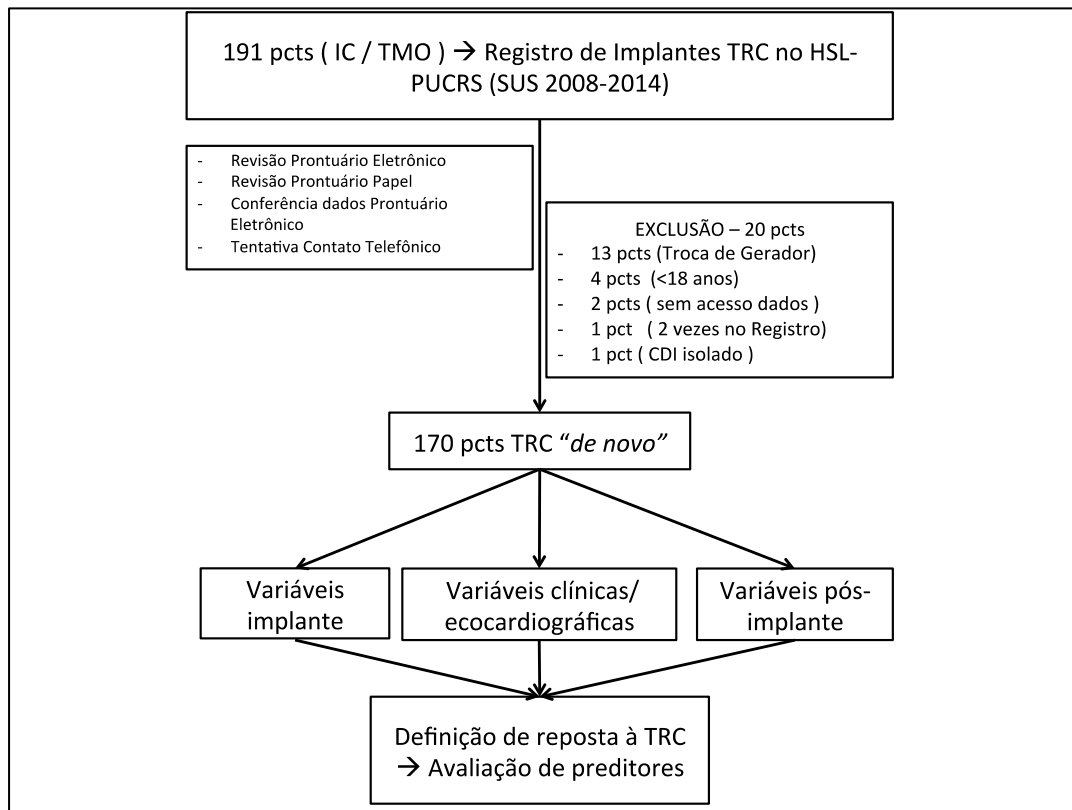


Figura 2.

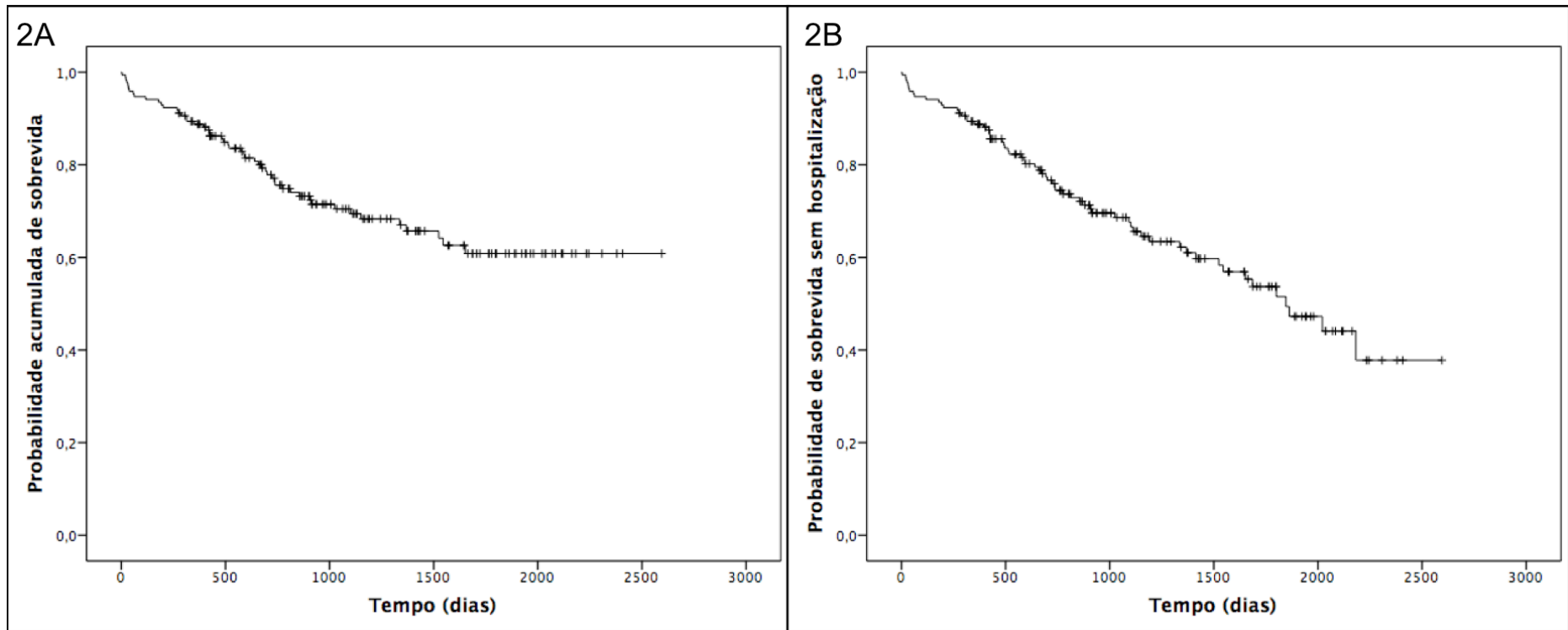


Figura 3.

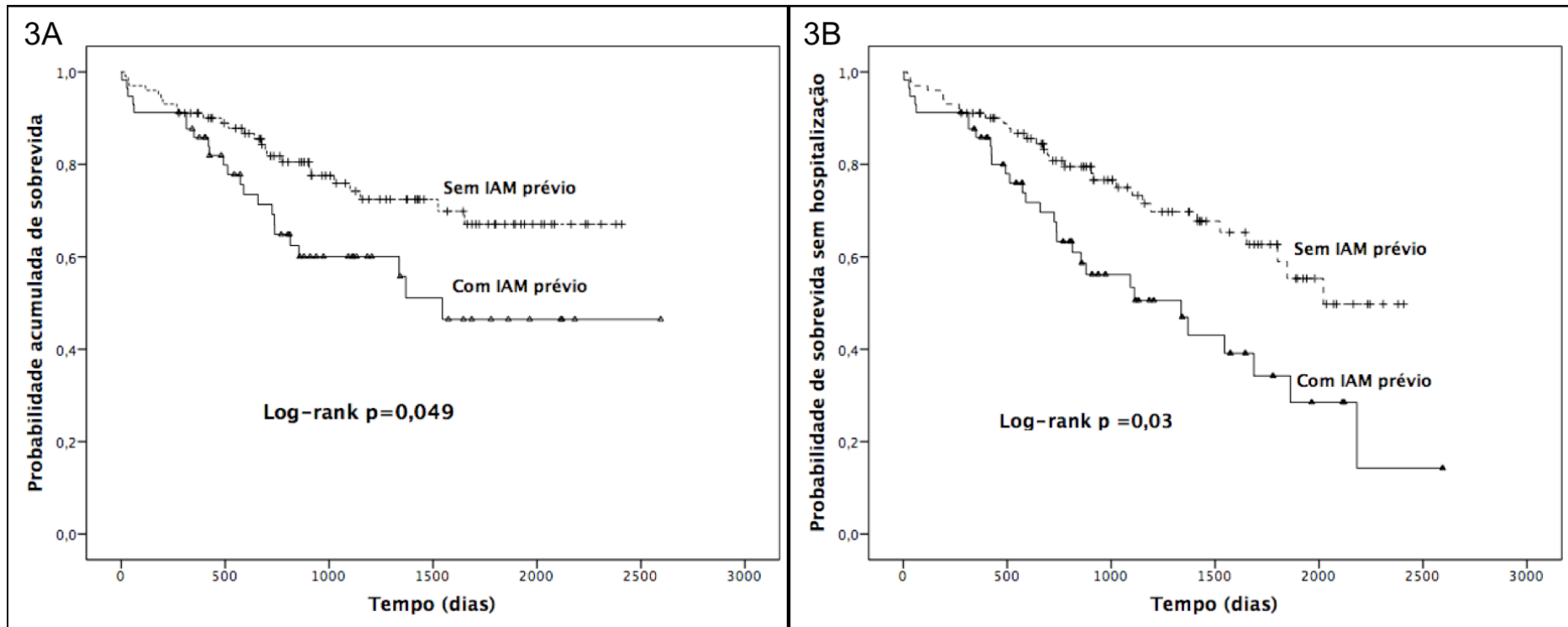


Figura 4.

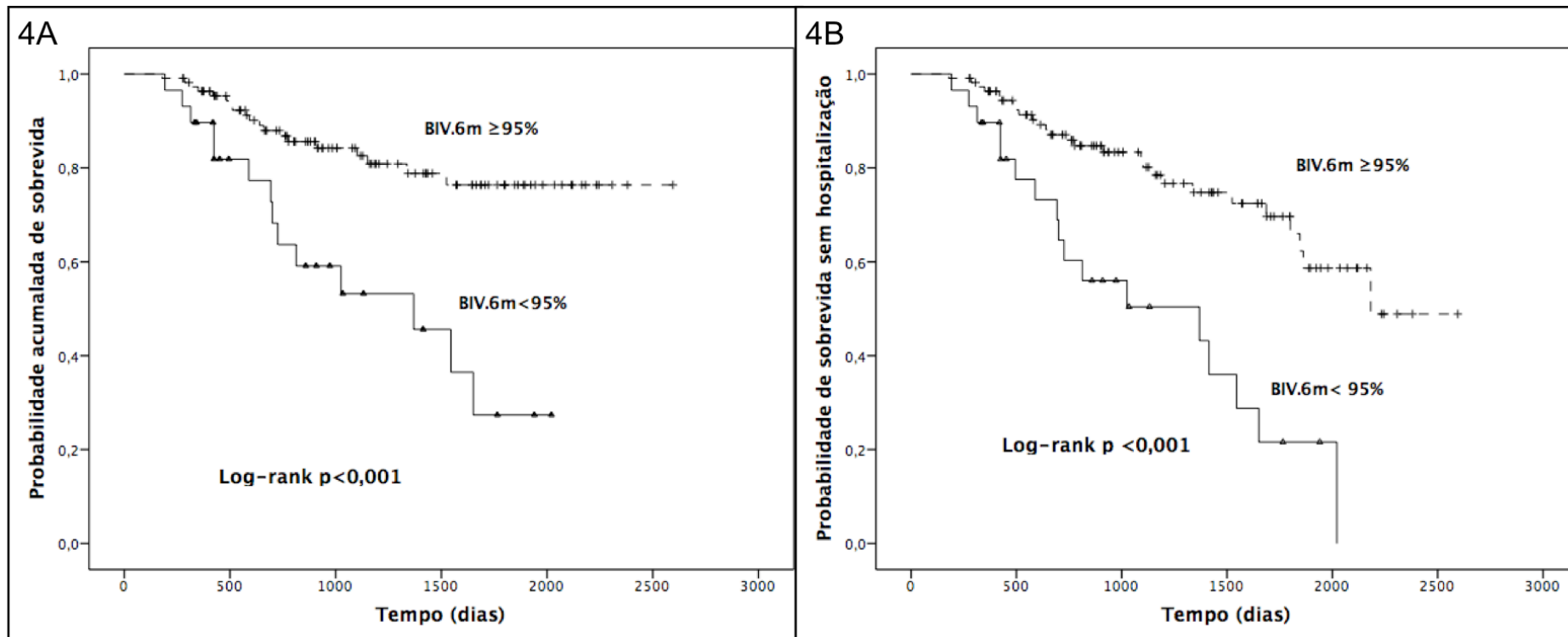
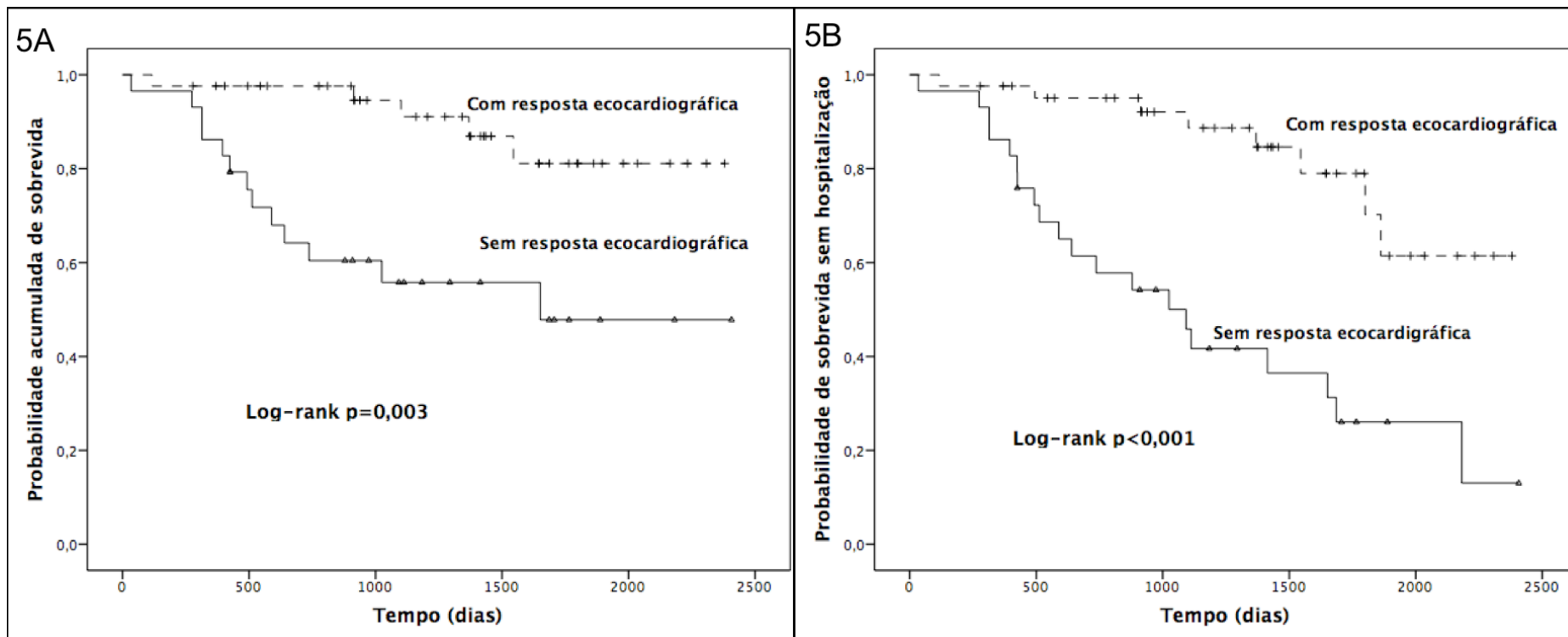


Figura 5.



CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do estudo são compatíveis com dados encontrados na literatura e reforçam características de mau prognóstico à TRC como idade e IAM prévio. DPOC também se associou independente a mortalidade e acreditamos dever-se ao contexto de alta morbimortalidade inerentes a essa condição extremamente grave, principalmente quando associada a cardiopatia ou no contexto perioperatório. Encontramos também que o maior de percentual de estimulação biventricular avaliado em 6 meses, como esperado conforme dados já descritos previamente, se associou a melhora da sobrevida. A avaliação em 6 meses representa uma estimativa do controle de estimulação biventricular, para os quais os profissionais que trabalham com TRC devem estar sempre atentos. Deve-se objetivar o máximo de estimulação biventricular, para que os pacientes possam obter os maiores benefícios da ressincronização cardíaca.

O contexto no qual esse estudo foi realizado em um hospital terciário que trata pacientes do SUS, ao nosso ver, representa a realidade da TRC no nosso estado e provavelmente no Brasil de uma maneira geral. A coleta de dados e análises foram realizadas de forma cuidadosa, por equipe que está diretamente em contato com o acompanhamento desses pacientes.

Outras características associadas a resposta ou não resposta à TRC, como BRD (piora resposta) ou BRE (melhor resposta) não atingiram significância. Esse fato pode ser devido a poder estatístico limitado, e/ou também devido a seleção restrita de candidatos à TRC, na sua maior parte, com características já descritas de boa resposta, assim como a maior parte dos centros têm feito após a publicação de características de melhor resposta em vários trabalhos.

Através desse estudo foi possível avaliar os pacientes submetidos à TRC no Hospital São Lucas, hospital terciário, com atendimento de alta complexidade na área cardiovascular. Dessa forma os resultados expostos aqui poderão ajudar a traçar estratégias de seleção de candidatos ideais e acompanhamento clínico desses pacientes, com revisões periódicas dos dispositivos e ajustes adequados para otimização da TRC.

Os resultados desse estudo nos mostram que estamos no caminho certo, seguindo as melhores evidências disponíveis em relação à TRC. Podemos com certeza ainda aprimorar o manejo desses pacientes atuando na indicação, implante e nos ajustes durante o seguimento clínico.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

PROTOCOLO TRC

Identificação

Nome:		Marca: ① BIO ② MED ③ SJM ④ outra	
Número:	Registro:	Data Implante:	
Prontuário:	Data nascimento:	Idade:	
Raça: ① branca ② negra ③ outra	Sexo: ① masculino ② feminino		
Endereço:		Bairro:	
Cidade:	CEP:	Tel:	
Cel:	Responsável:		
Médico/Equipe assistente:		Telefone Equipe:	

Tipo de Dispositivo Implantável

① Ressincronizador ② Ressincronizador + CDI

Insuficiência cardíaca

Miocardopatia: ① isquêmica ② não-isquêmica (idiopática)

Diagnostico:

“ Upgrade ” MP → Ressincronizador: ① Sim ② Não

Classe Funcional (+ freqüente últimos 6 meses): ① I ② II ③ III ④ IV

Número de internações por IC últimos 12 meses:

Medidas:

	Peso:	Altura:
--	--------------	----------------

Avaliação laboratorial

Data Início:	Cr:	Ur:	Na:	K:	Htc:	Hb:
--------------	-----	-----	-----	----	------	-----

Comorbidades

HAS: ① sim ② não	DM: ① sim ② não	CRM prévio: ① sim ② não (ano =)
ACTP prévia: ① sim ② não (ano =)	Troca valvar prévia: ① sim ② não (ano =)	
Dislipidemia: ① sim ② não	DPOC: ① sim ② não	IRC: ① sim ② não DCE: _____
Hemodiálise: ① sim ② não	Tabagismo: ① sim ② não	Ex-tabagismo: ① sim ② não
AVE/AIT: ① sim ② não	FA crônica: ① sim ② não	
FA paroxística: ① sim ② não	Angina estável: ① sim ② não classe: ① 1 ② 2 ③ 3 ④ 4	
Angina instável: ① sim ② não	IAM prévio: ① sim ② não (ano=)	Outros:

Medicamentos

IECA: ① sim ② não	qual:	dose diária:
B-bloqueador: ① sim ② não	qual:	dose diária:
Diurético: ① sim ② não	qual:	dose diária:
Nitrato: ① sim ② não	qual:	dose diária:
Ara-II: ① sim ② não	qual:	dose diária:
Anticoagulante: ① sim ② não	qual:	dose diária:
Antag-calcio: ① sim ② não	qual:	dose diária:
Estatina: ① sim ② não	qual:	dose diária:
Digoxina: ① sim ② não	dose diária:	AAS: ① sim ② não dose diária:
Hidralazina: ① sim ② não	dose diária:	Amiodarona: ① sim ② não dose diária:
Espironolactona: ① sim ② não	dose diária:	
Outros: ① sim ② não	qual:	dose diária:

Eletrocardiograma

Data:	Ritmo: ① sinusal ② marcapasso ③ fibrilação atrial ④ outro			
FC:		QRS:	PR:	BR inesp: ① sim ② não
BRE: ① sim ② não	BRD: ① sim ② não	HBAE: ① sim ② não	HBPE: ① sim ② não	
QRS _≥ 150ms: ① sim ② não		Outros achados:		

Ecocardiograma

Data:	Índice Massa VE:	Observações:		
AE:	Ao:	Septo:	Parede Posterior:	VD:
AE (vol):	VSFVE (Vol):	VDFVE(Vol):	DdVE:	DsVE:
FE: Simpson biplanar:	FE Teichholz:	Regurgit. Mitral : ① mín. ② leve ③ III mod ④ IV grave		PSAP:
Hipocinesia difusa: ① sim ② não		Hipocinesia segmentar: ① sim ② não qual parede?		

Implante

Implante eletrodo VE: ① seio ② toracotomia	Intervalo QRS:	QRS estimulado:
Implante eletrodo VD: ① ápice ② septo ③ outros		
QVE:	QVEc:	VDVE:
Localização do eletrodo.1: ① lateral ② apical ③ anterior ④ posterior		
Localização do eletrodo.2: ① apical ② Não-apical		
Distância eletrodos VD - VE:		
Complicação:		

→QVE: intervalo de tempo entre a ativação elétrica correspondente ao início do QRS e o pico da ativação elétrica do eletrograma intracavitário do VE obtido com o eletrodo de VE.

→QVEc: QVE dividido pela duração do QRS vezes 100

→VDVE: intervalo entre a ativação elétrica do eletrodo de ventriculo direito(VD) e do eletrodo de VE

MORTE : ① sim (DATA: _____) ② não

TEMPO DE SEGUIMENTO ATÉ A MORTE: _____

MORTE CV/súbita: ① sim ② não

CAUSA MORTE: _____

SEGUIMENTO 1 – Data1seguimento: _____

MORTE1 : ① sim (DATA: _____) ② não

MORTE1 CV/súbita: ① sim ② não

Outros eventos cardiovasculares: ① sim

(Qual: _____)(DATA: _____) ② não

Hospitalização por IC 1: ① sim ② não

Número de internações por IC1 :

Datas Internações1:

Classe funcional1 : (DATA: _____)

Classe Funcional: ① I ② II ③ III ④ IV

Medidas1

Data:	Peso:	Altura:
--------------	--------------	----------------

Avaliação Laboratorial1:

Data:	Cr:	Ur:	Na	K:	Htc	Hb
--------------	-----	-----	----	----	-----	----

Eletrocardiograma (ECG1)

Data:	Ritmo: ① sinusal ② marcapasso ③ fibrilação atrial ④ outro			
FC:		QRS:	PR:	BR inesp: ① sim ② não
BRE: ① sim ② não	BRD: ① sim ② não	HBAE: ① sim ② não	HBPE: ① sim ② não	

QRS \geq 150ms: ① sim ② não	Outros achados:
-------------------------------	-----------------

QRS V1 ① Positivo ② Negativo

QRS aVR ① Positivo ② Negativo

QRS – D1 ① Positivo ② Negativo

QRS aVL ① Positivo ② Negativo

QRS + V1 ou – D1 ① sim ② não

Ecocardiograma (ECO1)

Data:	Índice Massa VE:
-------	------------------

AE:	Ao:	Septo:	PP:	VD:
-----	-----	--------	-----	-----

AE (vol):	VSFVE (Vol):	VDFVE(Vol):	DdVE (Vol):	DsVE(Vol):
-----------	--------------	-------------	-------------	------------

FE: Simpson biplanar:	FE Teichholz:	Regurgit. Mitral : ① mín. ② leve ③ III mod ④ IV grave	PSAP:
-----------------------	---------------	---	-------

Hipocinesia difusa: ① sim ② não	Hipocinesia segmentar: ① sim ② não qual parede?
---------------------------------	---

QVE1

DATA:	QVE:	QVEc:	VDVE:
-------	------	-------	-------

Porcentagem de estimulação biventricular1:

DATA:	BiV1:	Tempo:
-------	-------	--------

Registro de TV/FV1 (DATA): _____

Registro de TV/FV1: ① sim ② não

Número de episódios TV/FV1 ① 1 ② 2 ③ 3 ④ >3

Terapias1 (DATA): _____

Terapias1: ① sim ② não

Número de Terapias apropriadas1 ① 1 ② 2 ③ 3 ④ >3

Número de Terapias Inapropriadas1 ① 1 ② 2 ③ 3 ④ >3

SEGUIMENTO 2 – Data2seguimento: _____

MORTE2 CV/súbita: ① sim (DATA: _____) ② não

MORTE2 : ① sim (DATA: _____) ② não

Outros eventos cardiovasculares: ① sim

(Qual: _____)(DATA: _____) ② não

Hospitalização por IC 2: ① sim ② não

Número de internações por IC2 :

Datas Internações2:

Classe funcional2 : (DATA: _____)

Classe Funcional: ① I ② II ③ III ④ IV

Medidas2

Data:	Peso:	Altura:
--------------	--------------	----------------

Avaliação Laboratorial2:

Data:	Cr:	Ur:	Na	K:	Htc	Hb
--------------	-----	-----	----	----	-----	----

Eletrocardiograma seguimento (ECG2)

Data ECG:	Ritmo: ① sinusal ② marcapasso ③ fibrilação atrial ④ outro
------------------	---

FC:	Eixo:	QRS:	PR:	QTc:
-----	-------	------	-----	------

BRE: ① sim ② não	BRD: ① sim ② não	HBAE: ① sim ② não	HBPE: ① sim ② não
------------------	------------------	-------------------	-------------------

QRS \geq 150ms: ① sim ② não	Outros achados:
-------------------------------	-----------------

QRS V1 ① Positivo ② Negativo

QRS – D1 ① Positivo ② Negativo

QRS + V1 ou – D1 ① sim ② não

Ecocardiograma seguimento (ECO2)

Data:	Índice Massa VE:
-------	------------------

AE:	Ao:	Septo:	PP:	VD:
AE (vol):	VSFVE (Vol):	VDFVE(Vol):	DdVE (Vol):	DsVE(Vol):
FE: Simpson biplanar:	FE Teichholz:	Regurgit. Mitral : ① mín. ② leve ③ III mod ④ IV grave		PSAP:
Hipocinesia difusa: ① sim ② não		Hipocinesia segmentar: ① sim ② não qual parede?		

QVE2

DATA:	QVE:	QVEc:	VDVE:
-------	------	-------	-------

Porcentagem de estimulação biventricular2:

DATA:	BiV2:	Tempo:
-------	-------	--------

Registro de TV/FV2 (DATA): _____

Registro de TV/FV2: ① sim ② não

Número de episódios TV/FV2 ① 1 ② 2 ③ 3 ④ >3

Terapias2 (DATA): _____

Terapias2: ① sim ② não

Número de Terapias apropriadas2 ① 1 ② 2 ③ 3 ④ >3

Número de Terapias Inapropriadas2 ① 1 ② 2 ③ 3 ④ >3

SEGUIMENTO 3 – Data3seguimento: _____

MORTE3 CV/súbita: ① sim (DATA: _____) ② não

MORTE3 : ① sim (DATA: _____) ② não

Outros eventos cardiovasculares: ① sim

(Qual: _____)(DATA: _____) ② não

Hospitalização por IC 3: ① sim ② não

Número de internações por IC3 :

Datas Internações3:

Classe funcional3 : (DATA: _____)

Classe Funcional: ① I ② II ③ III ④ IV

Medidas3

Data:	Peso:	Altura:
--------------	--------------	----------------

Avaliação Laboratorial3:

Data:	Cr:	Ur:	Na	K:	Htc	Hb
--------------	-----	-----	----	----	-----	----

Eletrocardiograma seguimento (ECG3)

Data ECG:	Ritmo: ① sinusal ② marcapasso ③ fibrilação atrial ④ outro
------------------	---

FC:	Eixo:	QRS:	PR:	QTc:
-----	-------	------	-----	------

BRE: ① sim ② não	BRD: ① sim ② não	HBAE: ① sim ② não	HBPE: ① sim ② não
------------------	------------------	-------------------	-------------------

QRS _≥ 150ms: ① sim ② não	Outros achados:
-------------------------------------	-----------------

QRS V1 ① Positivo ② Negativo

QRS – D1 ① Positivo ② Negativo

QRS + V1 ou – D1 ① sim ② não

Ecocardiograma seguimento (ECO3)

Data:	Índice Massa VE:
-------	------------------

AE:	Ao:	Septo:	PP:	VD:
-----	-----	--------	-----	-----

AE (vol):	VSFVE (Vol):	VDFVE(Vol):	DdVE (Vol):	DsVE(Vol):
-----------	--------------	-------------	-------------	------------

FE: Simpson biplanar:	FE Teichholz:	Regurgit. Mitral : ① mín. ② leve ③ III mod ④ IV grave	PSAP:
-----------------------	---------------	---	-------

Hipocinesia difusa: ① sim ② não Hipocinesia segmentar: ① sim ② não qual parede?

QVE1

DATA:	QVE:	QVEc:	VDVE:
-------	------	-------	-------

Porcentagem de estimulação biventricular1:

DATA:	BiV1:	Tempo:
-------	-------	--------

Registro de TV/FV3 (DATA): _____

Registro de TV/FV3: ① sim ② não

Número de episódios TV/FV3 ① 1 ② 2 ③ 3 ④ >3

Terapias3 (DATA): _____

Terapias3: ① sim ② não

Número de Terapias apropriadas3 ① 1 ② 2 ③ 3 ④ >3

Número de Terapias Inapropriadas3 ① 1 ② 2 ③ 3 ④ >3

SEGUIMENTO 4 – Data4seguimento: _____

MORTE4 CV/súbita: ① sim (DATA: _____) ② não

MORTE4: ① sim (DATA: _____) ② não

Outros eventos cardiovasculares: ① sim

(Qual: _____)(DATA: _____) ② não

Hospitalização por IC 4: ① sim ② não

Número de internações por IC4 :

Datas Internações4:

Classe funcional4 : (DATA: _____)

Classe Funcional: ① I ② II ③ III ④ IV

Medidas4

Data:	Peso:	Altura:
-------	-------	---------

Avaliação Laboratorial4:

Data:	Cr:	Ur:	Na	K:	Htc	Hb
-------	-----	-----	----	----	-----	----

Eletrocardiograma seguimento (ECG4)

Data ECG:	Ritmo: ① sinusal ② marcapasso ③ fibrilação atrial ④ outro
-----------	---

FC:	Eixo:	QRS:	PR:	QTc:
-----	-------	------	-----	------

BRE: ① sim ② não	BRD: ① sim ② não	HBAE: ① sim ② não	HBPE: ① sim ② não
------------------	------------------	-------------------	-------------------

QRS≥150ms: ① sim ② não	Outros achados:
------------------------	-----------------

QRS V1 ① Positivo ② Negativo

QRS – D1 ① Positivo ② Negativo

QRS + V1 ou – D1 ① sim ② não

Ecocardiograma seguimento (ECO4)

Data:	Índice Massa VE:
-------	------------------

AE:	Ao:	Septo:	PP:	VD:
-----	-----	--------	-----	-----

AE (vol):	VSFVE (Vol):	VDFVE(Vol):	DdVE (Vol):	DsVE(Vol):
-----------	--------------	-------------	-------------	------------

FE: Simpson biplanar:	FE Teichholz:	Regurgit. Mitral : ① mín. ② leve ③ III mod ④ IV grave	PSAP:
-----------------------	---------------	---	-------

Hipocinesia difusa: ① sim ② não	Hipocinesia segmentar: ① sim ② não qual parede?
---------------------------------	---

QVE4

DATA:	QVE:	QVEc:	VDVE:
-------	------	-------	-------

Porcentagem de estimulação biventricular4:

DATA:	BiV4:	Tempo:
-------	-------	--------

Registro de TV/FV4 (DATA): _____

Registro de TV/FV4: ① sim ② não

Número de episódios TV/FV4 ① 1 ② 2 ③ 3 ④ >3

Terapias4 (DATA): _____

Terapias4: ① sim ② não

Número de Terapias apropriadas4 ① 1 ② 2 ③ 3 ④ >3

Número de Terapias Inapropriadas4 ① 1 ② 2 ③ 3 ④ >3

Primeira ECO pós-implante (tempo pós implante: _____)

Data:		Índice Massa VE:		
AE:	Ao:	Septo:	PP:	VD:
AE (vol):	VSFVE (Vol):	VDFVE(Vol):	DdVE (Vol):	DsVE(Vol):
FE: Simpson biplanar:	FE Teichholz:	Regurgit. Mitral :① mín. ② leve ③ III mod ④ IV grave		PSAP:
Hipocinesia difusa: ① sim ② não		Hipocinesia segmentar: ① sim ② não qual parede?		

Fração de ejeção (1º ECO pós:)

Classe funcional em 12 meses : (DATA: _____)

Classe Funcional: ① I ② II ③ III ④ IV

APÊNDICE 2



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Título do Projeto/Relato de Caso

Preditores de não resposta à terapia de ressincronização cardíaca em um hospital terciário do sul do Brasil: estudo de coorte.

Os autores do projeto de pesquisa/relato de caso se comprometem a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e/ou em bases de dados referentes aos participantes da pesquisa intitulada **Preditores de não resposta à terapia de ressincronização cardíaca em um hospital terciário do sul do Brasil: estudo de coorte.**

Pacientes sem acompanhamento clínico recente (últimos 6 meses) serão convidados a realizar revisão do seu marcapasso. Aqueles sem acompanhamento e que não puderem realizar visita ambulatorial, serão entrevistados por telefone.

Os pesquisadores concordam, igualmente, que tais informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos participantes.

Porto Alegre, 02 de março de 2015

Autores do Projeto/ Relato de Caso	
Nome	Assinatura
Guilherme F. Gazzoni	

APÊNDICE 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto/Relato de Caso

Preditores de não resposta à terapia de ressincronização cardíaca em um hospital terciário do sul do Brasil: estudo de coorte.

Justificativa e objetivos da pesquisa:

O estudo a que o senhor(a) está sendo convidado a participar, visa o melhor entendimento dos pacientes com insuficiência cardíaca (coração fraco), que colocaram um ressincronizador cardíaco (marcapasso especial para coração fraco). Como o senhor fez a colocação do ressincronizador cardíaco no Hospital São Lucas da PUCRS, poderá participar desse estudo. Esse estudo se baseia na análise dos prontuários hospitalares (“Ficha dos pacientes”). Os autores do projeto de pesquisa se comprometem a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e/ou em bases de dados referentes aos participantes da pesquisa.

Caso o senhor(a) esteja sem acompanhamento clínico recente, ou falte algum dado relevante no seu prontuário, será convidado a realizar uma consulta médica de revisão. Caso o senhor esteja sem acompanhamento e não possa realizar visita ambulatorial, será entrevistado por telefone.

Os pesquisadores concordam, igualmente, que tais informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos participantes.

Se quiseres participar, a única diferença em relação ao acompanhamento clínico já realizado pelo seu médico será uma consulta adicional ou entrevista telefônica sem custo. Não haverá nenhuma intervenção diferente no seu coração por estar participando desse estudo. Não haverá exposição a nenhum risco adicional a sua saúde com a entrada nesse estudo.

Não haverá benefício direto para o participante. Trata-se de um estudo que tentará entender melhor o funcionamento do ressincronizador cardíaco nos pacientes com coração fraco, e a sua evolução clínica (acompanhamento médico). No final do estudo poderemos concluir a presença de fatores que predizem uma evolução favorável ou desfavorável na insuficiência cardíaca em pacientes que colocaram um ressincronizador cardíaco, como o senhor. Isso pode inclusive ajudar na adequação do tratamento dessa doença.

As dúvidas durante o seguimento serão esclarecidas nas visitas descritas acima. Caso seja necessário o contato com os pesquisadores, em qualquer etapa do estudo, o paciente poderá entrar em contato através do telefone: 32205194 (Dr. Guilherme Gazzoni). Se o senhor(a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Hospital São Lucas - PUCRS.

O senhor(a) poderá se retirar do estudo no momento que quiser, sem haver qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. O senhor terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo,

incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **Preditores de não resposta à terapia de ressincronização cardíaca em um hospital terciário do sul do Brasil: estudo de coorte.**

Eu discuti com o Dr. _____ sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data / /

Assinatura da testemunha

Data / /

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo **Preditores de não resposta à terapia de ressincronização cardíaca em um hospital terciário do sul do Brasil: estudo de coorte.**

Data / /