

Fatores preditores para boa resposta à terapia de ressincronização cardíaca: critérios práticos para o clínico

Predicting factors of good response to cardiac resynchronization therapy: practical criteria for the clinician

Alexandre José Aguiar Andrade¹, Mariana Oliveira Rezende², Murilo Castro Ferreira³, Natasha Soares Simões dos Santos⁴, Nelson Henrique Góes Scorsioni⁵, Olívia Ximenes de Queiroga⁶, José Carlos Pachón Mateos⁷, Juan Carlos Pachón Mateos⁸

DOI: 10.24207/1983-5558v30.1-002

RESUMO

A terapia de ressincronização cardíaca é uma alternativa eficaz em pacientes com insuficiência cardíaca e dessincronia, podendo reduzir significativamente a morbimortalidade. Apesar de haver indicações bem estabelecidas, cerca de um terço dos pacientes não responde à terapia; assim, a busca por critérios que possam avaliar de forma acurada a real chance de resposta à terapia de ressincronização cardíaca faz-se imprescindível. A seleção correta dos pacientes, a utilização de técnicas para otimizar o posicionamento do cabo-eletrodo de ventrículo esquerdo, a programação cuidadosa, o acompanhamento após o implante e a procura rotineira de fatores associados à ausência de resposta podem reduzir o número de não respondedores.

DESCRIPTORIOS: Bloqueio de Ramo; Predição; Terapia de Ressincronização Cardíaca; Insuficiência Cardíaca.

ABSTRACT

Cardiac resynchronization therapy is an effective alternative for patients with heart failure and dyssynchrony that may significantly reduce morbidity and mortality. Although indications are well established, about 1/3 of the patients do not respond to therapy. Thus, it is critical to search for criteria that may accurately assess the actual probability of response to cardiac resynchronization therapy. Proper patient selection, the use of techniques to optimize left ventricular lead positioning, careful setting, post-implantation follow-up and routine search for factors associated with the lack of response, may reduce the number of non-responders.

KEYWORDS: Bundle-Branch Block; Forecasting; Cardiac Resynchronization Therapy; Heart Failure.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração. Atualmente, é um dos mais importantes desafios clínicos, representando um grande problema à saúde pública mundial. Trata-se de um problema epidêmico em progressão^{1,2}. Estudos de prevalência estimam que cerca de 23 milhões de pessoas no mundo apresentam insuficiência cardíaca. Nas últimas décadas, observa-se cres-

cente aumento da incidência de insuficiência cardíaca, sobretudo nos países desenvolvidos, nos quais os idosos representam a maior parcela da população total.

No Brasil, em 2007, as doenças cardiovasculares representaram a terceira causa de internações no Sistema Único de Saúde (SUS), com 1.156.136 hospitalizações. A insuficiência cardíaca é a causa mais frequente de internação por doença cardiovascular.

Trabalho realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

1. Residente em Cardiologia pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP, Brasil.

2. Residente em Cardiologia pelo IDPC, São Paulo, SP, Brasil.

3. Residente em Cardiologia pelo IDPC, São Paulo, SP, Brasil.

4. Residente em Cardiologia pelo IDPC, São Paulo, SP, Brasil.

5. Residente em Cardiologia pelo IDPC, São Paulo, SP, Brasil.

6. Residente em Cardiologia pelo IDPC, São Paulo, SP, Brasil.

7. Doutor em Medicina, médico-chefe do Serviço de Marcapasso do IDPC, diretor do Serviço de Eletrofisiologia, Marcapasso e Arritmias do Hospital do Coração- Associação do Sanatório Sírio (HCor), médico-chefe do Serviço de Eletrofisiologia, Marcapasso e Arritmias Dr. Pachón (SEMAP), e médico responsável pelo Serviço de Arritmias do Hospital Professor Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil.

8. Pós-graduado em Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia, médico do HCor, do SEMAP, da Seção Médica de Marcapasso do IDPC e do Hospital Professor Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

Alexandre José Aguiar Andrade

Avenida Dante Pazzanese, 500 – Vila Mariana

São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012-909

E-mail: alexandreaguiarandrade@hotmail.com

Artigo submetido em 7/2016.

Artigo publicado em 3/2017.

O tratamento atual da insuficiência cardíaca visa a diminuir as alterações neuro-hormonais, que, ao longo do tempo, perpetuam e agravam essa síndrome. Mesmo considerando as terapêuticas já estabelecidas pelos grandes estudos randomizados, como o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), inibidores do receptor de angiotensina, betabloqueadores e espirolactona, o prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca permanece sombrio. À medida que a doença progride, a qualidade de vida deteriora e o número de hospitalizações aumenta.

Terapias não farmacológicas, como os dispositivos mecânicos de assistência ventricular esquerda e o transplante cardíaco, são reservadas para um pequeno grupo de pacientes descompensados e refratários ao tratamento clínico. Nesse contexto, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) e os cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDIs) surgiram como uma alternativa³.

A TRC objetiva oferecer melhora hemodinâmica, da qualidade de vida, da capacidade de exercício e da sobrevivência dos pacientes com insuficiência cardíaca. Os métodos para otimizar a correção da dessincronia elétrica e mecânica, alvo principal da terapia, vêm sendo foco de intensa pesquisa, assim como a busca por critérios que permitam uma melhora na seleção dos pacientes candidatos à TRC, além da melhoria do atendimento pós-procedimento⁴.

Sob condições normais, o miocárdio é ativado por uma onda elétrica uniforme, de alta velocidade, que se propaga através do sistema His-Purkinje, resultando na despolarização sincronizada dos ventrículos. Em corações doentes, com substrato eletroquímico alterado e deficiência nas fibras de condução, pode haver uma alteração da velocidade e da uniformidade da propagação elétrica, resultando em áreas de atraso de ativação. Se esse atraso for significativo o suficiente, ocorrerá prolongamento do complexo QRS. Um segmento QRS prolongado sugere, portanto, velocidade de condução prejudicada e seu produto, dessincronia elétrica⁴, como pode ser observado na Figura 1.

Frequentemente, a dessincronia do ventrículo esquerdo é observada em pacientes com insuficiência cardíaca e quando ocorre leva à contração ineficiente da câmara, com diminuição do débito cardíaco. Em aproximadamente 30% desses pacientes, uma anormalidade no sistema de condução elétrica do coração (referido como atraso na condução intraventricular ou bloqueio de ramo esquerdo – BRE) resulta em uma ativação elétrica dessincronizada através do miocárdio, caracterizada pela ativação tardia do ventrículo esquerdo. Como a eficiência do bombeamento miocárdico já está comprometida em pacientes com insuficiência cardíaca, essa dessincronia elétrica e mecânica reduz consideravelmente a eficiência da ação de bombeamento ventricular, agravando as consequências hemodinâmicas negativas da insuficiência cardíaca e levando, por sua vez, ao aumento substancial da morbidade, da mortalidade e da incidência de morte cardíaca súbita⁵.

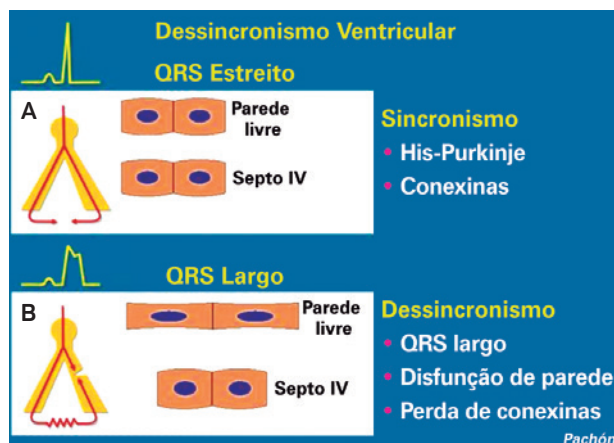


Figura 1: Sistema de condução com QRS estreito ativa as paredes ventriculares quase simultaneamente, proporcionando alto desempenho cardíaco (A). Quando há QRS largo (bloqueio de ramo esquerdo ou comando de marcapasso convencional), as paredes ventriculares se dessincronizam, com aparecimento de relaxamento de uma parede durante a contração da parede oposta (B). Isso caracteriza a dessincronização ventricular, com perda da eficiência sistólica. (Arquivo pessoal do Dr. José Carlos Pachón Mateos.) IV = interventricular.

A TRC envolve a estimulação de ambos os ventrículos, simultaneamente, para melhorar a eficiência contrátil do miocárdio⁶. A estimulação biventricular resulta na geração de duas frentes de onda de ativação ventricular, levando a um padrão mais fisiológico; assim, a contração do ventrículo esquerdo torna-se mais eficiente, o volume sistólico é melhorado sem aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio, e a regurgitação mitral bem como a disfunção diastólica são, frequentemente, diminuídas⁷⁻¹².

Atualmente, os pacientes são elegíveis para TRC com base na duração do QRS > 120 ms, na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 35%, e na presença de pelo menos sintomas moderados de insuficiência cardíaca crônica, apesar do tratamento medicamentoso otimizado, como demonstrado na Tabela 1.

Estudos randomizados demonstraram, consistentemente, melhora significativa da qualidade de vida, do *status* funcional e da capacidade de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional III-IV da New York Heart Association (NYHA) submetidos a TRC, conforme demonstrado na Tabela 2.

A despeito do sucesso da TRC na redução das taxas de morbidade e mortalidade e da recente expansão de seu papel no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca, a taxa de não respondedores a essa terapêutica situa-se em torno de 30%. Esse fato pode ser em parte atribuído a critérios eletrocardiográficos ou ecocardiográficos inadequados usados para a seleção dos pacientes¹³. Até então, a duração do QRS é o único marcador validado de dessincronia que qualifica pacientes para TRC.

Tabela 1: Recomendações para a terapia de ressincronização cardíaca na insuficiência cardíaca crônica.

Fração de ejeção	QRS	Ritmo	Classe funcional da NYHA	Classe	Nível de evidência
≤ 35%	≥ 120 ms	Sinusal	III-IV*	I	A
		Fibrilação atrial	III-IV*	IIa	B
		MP	III-IV*	IIa	C
			I-II	IIb	D
≤ 30%	≥ 130 ms	BCRE	I-II	FDA – 16/9/2010	

Adaptado de Bocchi et al.⁷.

* Ambulatorial.

BCRE = bloqueio completo do ramo esquerdo; FDA = Food and Drug Administration; MP = marcapasso; NYHA = New York Heart Association.

Tabela 2: Estudos sobre terapia de ressincronização cardíaca.

	CARE-HF	COMPANION	CONTAK	MIRACLE-CDI	MIRACLE	PATCH-CH	MUSTIC
n	819	1.520	490	369	453	40	58
Crítérios de inclusão	IC CF III-IV NYHA FEVE < 35% QRS > 150 ms com dessincronia	IC CF III-IV NYHA QRS ≥ 120 ms FEVE < 35%	IC CF III-IV NYHA QRS ≥ 120 ms + indicação de CDI FEVE ≤ 35%	IC CF III-IV NYHA QRS ≥ 130 ms + indicação de CDI FEVE < 35% DDFVE > 55 mm	IC CF III-IV NYHA QRS ≥ 130 ms FEVE < 35% DDFVE 55 mm	IC CF III-IV NYHA QRS ≥ 120 ms	IC CF III NYHA FEVE < 35% DDFVE 60 mm QRS > 150 ms Caminhada de 6 minutos < 450 m
Tipo de tratamento	TRC ou sem MP	TRC+CDI ou CDI ou sem MP	TRC+CDI ou CDI	TRC+CDI ou CDI	TRC ou sem MP	TRC ou sem MP	TRC ou sem MP
Achados principais	Redução da hospitalização Redução da mortalidade geral	Redução da hospitalização ou mortalidade TRC+CDI Redução da mortalidade	Redução da hospitalização por IC Redução de hospitalização por TV/FV	Melhora dos sintomas Melhora da qualidade de vida	Melhora de sintomas Melhora da qualidade de vida Melhora do teste de caminhada de 6 minutos Redução da hospitalização por IC	Melhora hemodinâmica Melhora da qualidade de vida Melhora do teste de caminhada de 6 minutos Redução da hospitalização por IC	Melhora da qualidade de vida Melhora do teste de caminhada de 6 minutos Redução da hospitalização por IC

Adaptado de Otto et al.⁸.

CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; CF = classe funcional; DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FV = fibrilação ventricular; IC = insuficiência cardíaca; MP = marcapasso; NYHA = New York Heart Association; TRC = terapia de ressincronização cardíaca; TV = taquicardia ventricular.

Diante dessa alta taxa de não respondedores à TRC, vários estudos foram realizados na tentativa de prever quais pacientes teriam maior probabilidade de responder a essa terapia.

OBJETIVOS

Identificar os fatores clínicos, epidemiológicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos, anatômicos e por exames de imagem, a fim de selecionar os pacientes com insuficiência cardíaca com maior probabilidade de apresentar boa resposta à TRC.

MÉTODOS

Foram utilizadas as bases de dados PubMed e LILACS, realizando-se busca com os principais descritores associados ao tema (Insuficiência Cardíaca, Terapia de Ressincronização

Cardíaca, Ressincronização, Dessincronia, Bloqueio de Ramo e Predição), selecionando-se os artigos dos últimos cinco anos, cuja relevância foi analisada conjuntamente pelos autores.

ANÁLISE DAS PRINCIPAIS DIRETRIZES

Segundo as orientações do Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (DECA/SBCCV)⁸, em pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca avançada (classe funcional III ou IV) apesar do tratamento medicamentoso otimizado, com FEVE ≤ 35% e QRS ≥ 120 ms, a TRC tem evidenciado melhora do estado funcional e da capacidade ao exercício, além de reduzir tanto a necessidade de hospitalização como a mortalidade.

Mais recentemente, em pacientes com insuficiência cardíaca discreta a moderada (classe funcional I-II), a TRC resultou em remodelamento reverso do ventrículo esquerdo e

prevenção da progressão da doença, além de redução das hospitalizações e da mortalidade por insuficiência cardíaca, estando indicada para pacientes em classe funcional II, FEVE \leq 35%, ritmo sinusal, BRE com QRS \geq 120 ms e tratamento medicamentoso otimizado, e classe funcional I, FEVE \leq 30%, ritmo sinusal, BRE com QRS \geq 150 ms, tratamento medicamentoso otimizado e portadores de cardiopatia isquêmica⁸.

A TRC pode ser indicada para portadores de fibrilação atrial em classe funcional III-IV na presença de QRS alargado \geq 120 ms, FEVE \leq 35% e tratamento medicamentoso otimizado. Para garantir estimulação biventricular em mais de 95% do tempo, é importante a redução da condução nodal atrio-ventricular, preferencialmente com ablação da junção atrio-ventricular. O benefício da TRC nesses pacientes é semelhante ao dos portadores de insuficiência cardíaca congestiva com ritmo sinusal. Em paciente com fibrilação atrial permanente e alta resposta ventricular, a utilização de TRC sem ablação atrioventricular é fator de risco de morte e/ou aumento da necessidade de hospitalização. Não há dados suficientes para indicação de TRC a pacientes em classe funcional II⁸.

De acordo com o American College of Cardiology/American Heart Association⁹, as recomendações classe I de indicação de TRC incluem pacientes com FEVE \leq 35%, QRS \geq 150 ms, presença de BRE e classe funcional II, III e IV (Figura 2).

PREDITORES DE BOA RESPOSTA À TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

Fatores clínicos preditores de boa resposta à terapia de ressincronização cardíaca

A resposta final à TRC é influenciada por múltiplos fatores, entre eles: estágio e etiologia da insuficiência cardíaca, presença e localização de cicatrizes teciduais, gênero, senilidade, comorbidades (como anemia, insuficiência renal crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica), e uso correto de medicações¹⁰.

Etiologia

A doença coronária crônica apresenta muitos obstáculos à TRC, sendo considerada um preditor independente de má resposta. O infarto prévio fornece altos limiares secundários, que limitam o local de implante do cabo-eletrodo, em decorrência das cicatrizes globais e da extensão do miocárdio viável^{11,12}. Na realidade, os pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica têm pior sobrevida a longo prazo após TRC, configurando-se como importante fator prognóstico. A insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica, inversamente, mostrou-se um preditor independente de resposta clínica positiva¹³. É importante considerar também

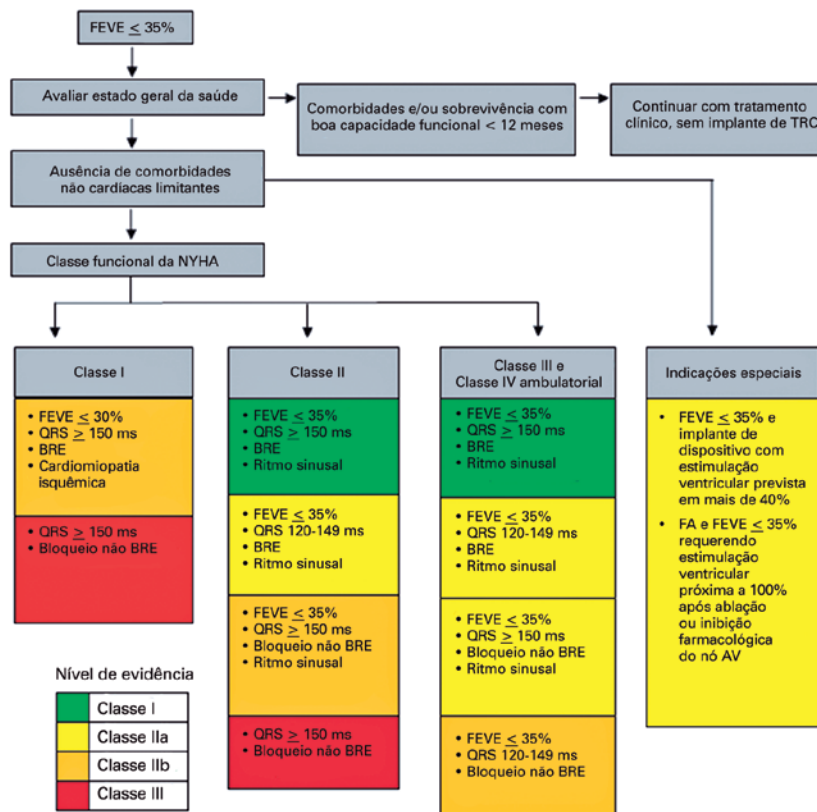


Figura 2: Recomendações do American College of Cardiology/American Heart Association para a terapia de ressincronização cardíaca. (Adaptado de Yancy et al.⁹) AV = atrioventricular; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; FA = fibrilação atrial; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA = New York Heart Association; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

que, dada a elevada prevalência da etiologia isquêmica na insuficiência cardíaca, e sabendo-se que a revascularização de uma área de miocárdio viável pode resultar em ganho significativo de FEVE, melhora da classe funcional e ganho em qualidade de vida, a experiência clínica demonstra ser imprescindível a exclusão da isquemia vigente precedendo o implante do cabo-eletródo.

Senilidade

A senilidade foi associada a pior sobrevida na população submetida a TRC, o que poderia ser explicado pelo curso natural da insuficiência cardíaca e pela maior incidência de terapia medicamentosa abaixo do ideal em pacientes mais velhos, mas não pela TRC em si. Dessa forma, a TRC não deve ser decidida com base apenas na idade do paciente.

Gênero feminino

O estudo *Predictors of Response to CRT* (PROSPECT)¹⁴ demonstrou que, após 6 meses de TRC, houve maior redução do volume do ventrículo esquerdo em pacientes do gênero feminino. A utilização de TRC + CDI, em comparação ao tratamento com CDI isoladamente, foi associada a redução significativa do risco ajustado em 69% para insuficiência cardíaca ou morte entre as mulheres, em comparação a uma redução significativa do risco ajustado de 18% em homens. Mulheres experimentaram maior grau de remodelamento reverso cardíaco após a implantação de CDI associado a TRC que os homens, com reduções significativamente maiores do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, do volume sistólico final do ventrículo esquerdo e do volume atrial esquerdo, e aumento da FEVE¹⁴.

No ensaio *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy* (MADIT-CRT)¹⁴, maior diferença relacionada ao gênero na resposta à TRC associada a CDI era evidente no subgrupo de doentes com cardiomiopatia não isquêmica, com redução de 70% ($P < 0,001$) do risco de insuficiência cardíaca, morte ou ambos entre as mulheres com cardiomiopatia não isquêmica, em comparação com redução não significativa de 4% ($P = 0,86$) entre os homens com mesma etiologia ($P < 0,01$ para interação). Em contrapartida, nenhuma diferença significativa entre gêneros quanto à resposta à TRC associada a CDI foi evidente em pacientes com causas isquêmicas de insuficiência cardíaca¹⁴.

De acordo com o grande estudo multicêntrico *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation* (MIRACLE)⁸, as mulheres submetidas a TRC apresentaram melhora significativa quando comparadas ao gênero oposto, com a possível explicação de haver maior prevalência de cardiomiopatia isquêmica em homens (com área de cicatriz/fibrose que pode não ser sensível à estimulação).

Essas diferenças de gênero persistem mesmo quando se ajusta a análise para a etiologia da insuficiência cardíaca.

Assim, o gênero feminino foi variável independentemente de ser associado a melhor resposta à TRC, definida como o grau de remodelamento reverso do ventrículo esquerdo, avaliada pela redução ecocardiográfica do volume sistólico final do ventrículo esquerdo¹⁵.

Insuficiência renal

Já em pacientes portadores de insuficiência renal que apresentavam *clearance* de creatinina entre 30-59 ml/min/1,73 m², houve melhora significativa da sobrevida global, da FEVE e do diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, e ganho da taxa de filtração glomerular (TFG) em análise 3-6 meses após TRC. Pacientes submetidos a TRC com TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² também tiveram benefício ecocardiográfico significativo, porém experimentaram declínio da TFG; já naqueles com TFG < 30 ml/min/1,73 m² não houve benefício ecocardiográfico, mas houve melhora da TFG. A TRC, portanto, pode proporcionar maior benefício de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca associada a insuficiência renal de grau moderado, melhorando, talvez, a TFG e a função ventricular esquerda¹⁶.

Fatores eletrocardiográficos preditores de boa resposta à terapia de ressincronização cardíaca

O eletrocardiograma de 12 derivações permanece como o teste padrão para seleção de pacientes para TRC, a despeito da evolução dos métodos de imagem, conforme as mais recentes diretrizes⁷; porém, ainda apresenta limitações para identificar os pacientes adequados para TRC.

O grau de alargamento do complexo QRS é um indicador da gravidade da dessincronia elétrica, sendo o mais comumente utilizado para identificar candidatos elegíveis para TRC⁷. Estudos demonstram que quanto maior o alargamento do complexo QRS, maior o benefício quanto à mortalidade. Os ensaios randomizados têm demonstrado melhora dos sintomas, do remodelamento cardíaco e da sobrevida, em geral utilizando-se como valor de referência QRS > 120 ms, embora as diretrizes americana e europeia recomendem QRS > 150 ms^{17,18}. Entre os pacientes com QRS normal (< 120 ms), foi demonstrado que $> 27\%$ apresentam evidência de dessincronia mecânica, quando avaliados por métodos ecocardiográficos, porém nesse grupo de pacientes não foi observado benefício. Por outro lado, QRS muito aumentado (> 180 ms) pode prever outras afecções associadas, fato que dificulta uma resposta favorável à TRC.

Além da duração do QRS, diversos outros parâmetros são usados como preditores da resposta, como ritmo de base, morfologia do complexo QRS e intervalo PR¹⁹.

A presença de morfologia de BRE é um forte preditor de resposta, quando comparada às morfologias de bloqueio de ramo direito (BRD)⁷. Ao contrário do que ocorre no BRE, não

há grande comprometimento da ativação ventricular no BRD. Por esse motivo, sob perspectivas teóricas, não é esperado que a TRC clássica biventricular seja efetiva nesse subgrupo de pacientes. No entanto, algumas séries de estudos demonstraram que pode ser eficaz em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e morfologias não BRE se a duração do QRS for bastante prolongada²⁰.

A própria morfologia do BRE pode ser subdividida e classificada como melhor resposta, representada pelo BRE verdadeiro, definido como duração do QRS ≥ 130 ms e presença de entalhe do QRS (avaliado em pelo menos duas das derivações D1, aVL, V1, V2, V5 ou V6). Um estudo avaliou 58 pacientes que apresentavam indicação de TRC, divididos em três grupos: BRE verdadeiro (n = 22), BRE não verdadeiro (ausência de entalhe ou entalhes em menos de duas derivações, n = 17), e atraso inespecífico na condução intraventricular (n = 19). Após 6 meses de acompanhamento, os melhores resultados foram obtidos no grupo de BRE verdadeiro, por meio do aumento da FEVE e da diminuição do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, seguido pelo grupo de BRE não verdadeiro e, por último, pelo grupo de distúrbio intraventricular. Assim, a presença de entalhe é um forte preditor de resposta à TRC²¹.

O ritmo de base e a magnitude do atraso atrioventricular, representados pelo intervalo PR, são informações valiosas. Em relação ao ritmo, o papel da TRC na fibrilação atrial não está bem estabelecido, pois os maiores estudos sobre o tema incluíram predominantemente pacientes em ritmo sinusal. Quanto ao intervalo atrioventricular, o intervalo nativo longo permite programação mais fisiológica pelo ressincronizador, assegurando que o controle do ritmo seja realizado pelo dispositivo²². A Figura 3 representa um eletrocardiograma clássico de bom respondedor, de acordo com os critérios abordados. A Figura 4 resume os principais estudos que utilizaram a largura do QRS como parâmetro para análise de resposta à terapia.

Pode-se, portanto, concluir que, apesar de todas as vantagens oferecidas pelo eletrocardiograma, algumas limitações ainda são observadas nesse método, como: inexistência de definição precisa da duração do QRS; duração do complexo QRS não reflete adequadamente a extensão da dessincronia mecânica, afirmativa corroborada por uma série de estudos que utilizaram técnicas de imagem; e existência de um número significativo de não respondedores, quando a duração do QRS é utilizada como critério de seleção de pacientes, apesar do aprimoramento dos dispositivos e das técnicas de implante.

Dessa forma, é possível que o uso de métodos diagnósticos de imagem com propriedades para detectar tais fatores, aliados aos métodos já consagrados na seleção de pacientes para a TRC, possa ajudar a detectar quais pacientes apresentariam maior probabilidade de resposta, evitando o emprego de uma terapia de alto custo em pacientes com pouca chance de resposta e reduzindo o número de pacientes denominados não respondedores.

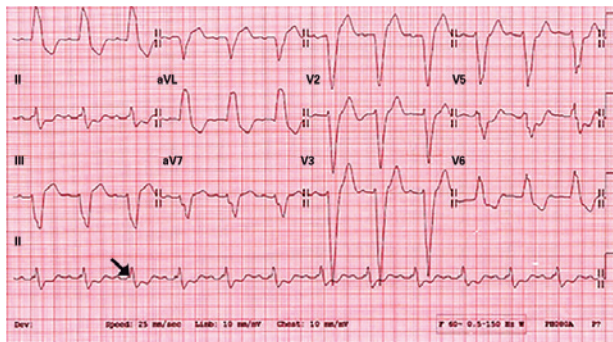


Figura 3: Eletrocardiograma clássico de paciente bom respondedor.

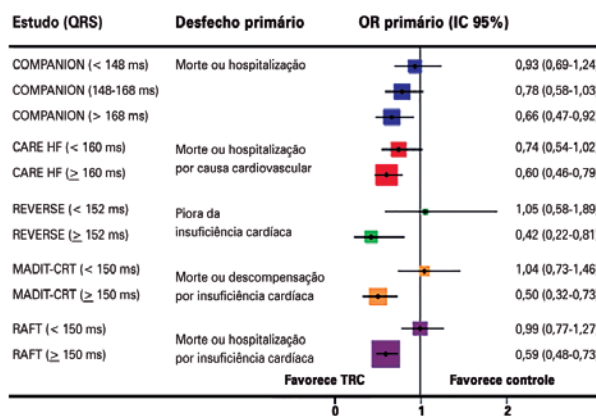


Figura 4: Principais estudos randomizados avaliando o benefício da terapia de ressincronização cardíaca, com base na largura do complexo QRS. (Adaptado de Bryant et al.²³) IC 95% = intervalo de confiança de 95%; OR = odds ratio; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

Fatores de imagem preditores de boa resposta à terapia de ressincronização cardíaca

Segundo as orientações do DECA/SBCCV, a indicação dos métodos de imagem é útil naqueles pacientes com QRS entre 120 ms e 149 ms. Nesses casos, a presença de dessincronia mecânica documentada pode reduzir o número de não respondedores⁸.

Dentre os recursos de imagem usados para avaliar a dessincronia do ventrículo esquerdo, destacam-se o ecocardiograma, a ressonância nuclear magnética e as técnicas baseadas em medicina nuclear (tomografia computadorizada por emissão de fóton único – SPECT). Entretanto, na prática clínica, dentre os exames de imagem, o ecocardiograma é considerado o método padrão para pesquisa de dessincronia.

Ecocardiograma

O ecocardiograma é um exame de grande disponibilidade, que vem sendo amplamente utilizado na seleção de pacientes com insuficiência cardíaca para a TRC e em seu acompanhamento.

Numerosos estudos de centro único foram realizados, sugerindo fortemente que parâmetros ecocardiográficos de dessincronia mecânica poderiam melhorar a seleção dos pacientes para TRC²⁴⁻³⁰; porém, foram estudos menores, com acompanhamento curto, não randomizados, que envolveram experiência de um único centro, com populações limitadas e com diferenças metodológicas importantes.

O PROSPECT³¹ foi o primeiro estudo prospectivo, multicêntrico, com o objetivo de diferenciar os respondedores dos não respondedores, por meio de técnicas ecocardiográficas. Foram analisados 12 parâmetros ecocardiográficos de dessincronia, 5 medidos pelo Doppler convencional e modo M e 7, pelo Doppler tecidual. Os resultados foram considerados desapontadores, tanto em relação à capacidade do ecocardiograma em prever boa resposta clínica após implante do ressincronizador como em relação a prever boa resposta no volume sistólico final, com grande variabilidade de sensibilidade e especificidade.

Entretanto, diversos aspectos metodológicos devem ser considerados na análise do PROSPECT antes que esse estudo seja considerado definitivo. Entre eles: não uniformização dos aparelhos, significativa variabilidade interobservador, não inclusão no estudo de outros fatores que poderiam influenciar a resposta à TRC, e o viés de seleção. Isso possibilita manter em aberto discussões futuras sobre a aplicabilidade do ecocardiograma em prever os respondedores à TRC^{32,33}.

- Seleção de candidatos à terapia de ressincronização cardíaca

O papel de ecocardiograma antes do implante do marcapasso biventricular consiste, preferencialmente, em avaliar a função ventricular esquerda, o tamanho das câmaras cardíacas, a presença de insuficiência mitral, a presença de dessincronia inter e intraventricular, além de avaliar as anormalidades estruturais que possam dificultar o implante do marcapasso³⁴.

- Avaliação da função ventricular e do tamanho das câmaras cardíacas

A FEVE é o parâmetro ecocardiográfico utilizado para indicação da TRC, conforme as diretrizes. Tal avaliação deve ser realizada pelo método bidimensional (Simpson) e um valor < 35% associado a fatores clínicos e eletrocardiográficos indicaria a TRC.

Além da análise da função ventricular, o ecocardiograma se torna útil na avaliação do tamanho das câmaras cardíacas. Ventriculos com diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo > 65 mm tendem a apresentar pior resposta à TRC. Como a TRC visa a coordenar a contração existente, ventriculos gravemente dilatados e remodelados provavelmente estejam além da capacidade de reparo por meio da correção da dessincronia, já tendo atingido um ponto em que não há retorno. Nesse contexto, a gravidade da regurgitação mitral também é outro fator que prediz pior resposta à TRC.

O grau de disfunção do ventrículo direito, em razão da pressão da artéria pulmonar significativamente elevada pelas

doenças cardíacas esquerdas, e o volume do átrio esquerdo também aumentado, em decorrência das pressões de enchimento persistentemente elevadas, contribuem para a não resposta na população com TRC.

- Avaliação da dessincronia interventricular

A dessincronia interventricular pode ser identificada por ecocardiograma bidimensional tradicional, por meio da diferença do atraso eletromecânico entre as cavidades.

A diferença do período pré-sistólico > 40 ms, variável medida pelo ecocardiograma bidimensional, é indicativa de dessincronia significativa, tendo se correlacionado com a sobrevida livre de eventos no estudo *Cardiac resynchronization in Heart Failure* (CARE-HF), bem como se mostrou preditor independente de resposta à TRC no estudo *Selection of Candidates for Cardiac Resynchronization Therapy* (SCART)³⁴.

- Avaliação da dessincronia intraventricular

A dessincronia intraventricular promove atraso eletromecânico entre as paredes do ventrículo esquerdo, podendo ser analisada em diversas formas de ecocardiograma, como modo M, ecocardiografia tridimensional, *strain* e *strain rate* e Doppler tecidual, dentre as quais o Doppler tecidual é a modalidade ecocardiográfica mais investigada para avaliação de dessincronia.

Inúmeros autores vêm publicando trabalhos propondo diversos índices para diagnosticar dessincronia intraventricular, baseados em técnicas de Doppler tecidual³⁵.

Alguns autores utilizam a obtenção das velocidades do miocárdio, no plano apical, dos segmentos basais das paredes septal, lateral, anterior e inferior. A diferença de intervalos > 65 ms entre quaisquer segmentos avaliados é indicativa de dessincronia significativa³⁴.

Outros dois parâmetros que podem ser utilizados são: diferença máxima entre dois segmentos distintos > 100 ms ou desvio padrão das medidas de tempo até o pico de velocidade sistólica dos 12 segmentos > 33 ms (o chamado índice de dessincronia).

A técnica denominada *tissue tracking* (técnica ecocardiográfica que representa a integral da velocidade adquirida pelo Doppler tecidual) também pode demonstrar o atraso eletromecânico intraventricular.

Esse artifício mostra em cores o deslocamento do miocárdio no sentido da base para o ápice ventricular. Quando não há deslocamento, não há cor. São selecionadas separadamente as fases sistólica e diastólica do ciclo cardíaco, determinando quais regiões estão contraindo nas respectivas fases. As regiões que se apresentarem coloridas na fase diastólica representam uma contração miocárdica tardia (ou contração pós-sistólica), sendo facilmente evidenciadas³⁶.

Já a sincronização tecidual é uma técnica em que há codificação em cores do atraso eletromecânico em cada ponto do miocárdio. O equipamento mede o intervalo entre o início do QRS e o pico sistólico do Doppler tecidual (onda S) em um

determinado ponto do miocárdio. Se o intervalo até o pico sistólico for normal, o miocárdio será representado em verde; quando estiver entre 150 ms e 300 ms, será representado em amarelo; e quando estiver > 300 ms, em vermelho (Figura 5)³⁷. Estudos que avaliaram essa técnica têm demonstrado sua associação com melhora da FEVE e remodelamento reverso³⁸.

- Avaliação do local de implante do cabo-eletrodo ventricular

O ecocardiograma pode direcionar o melhor local do implante do cabo-eletrodo do marcapasso biventricular. Ansalone et al.³⁹ demonstraram que colocando o cabo-eletrodo na região do ventrículo esquerdo com maior atraso eletromecânico obtém-se melhor resposta à TRC. Além disso, a presença de cicatrizes na região do implante do cabo-eletrodo no ventrículo esquerdo ou grandes cicatrizes afetando mais de 50% da área do ventrículo esquerdo predizem má resposta à TRC.

Ressonância magnética cardiovascular

Com sua capacidade de realizar uma avaliação *one-stop* virtualmente de todos os aspectos da estrutura e função cardíaca, a ressonância magnética cardiovascular está ganhando credibilidade como modalidade de imagem de rotina para pacientes candidatos à TRC⁴⁰.

A ressonância magnética cardiovascular vem sendo cada vez mais utilizada para avaliar candidatos à TRC, podendo fornecer medidas de dessincronia intra e interventricular¹⁹, além de informações adicionais úteis para selecionar o posicionamento ideal do cabo-eletrodo no ventrículo esquerdo, indicar a presença de viabilidade miocárdica^{41,42} e fazer avaliação volumétrica precisa dos tamanhos das câmaras cardíacas e índices de função ventricular.

Levando em conta que a cinerressonância utilizada rotineiramente não é particularmente otimizada para a avaliação de dessincronia regional, novos métodos de avaliação mais direta vêm sendo desenvolvidos. Dessincronia tanto interventricular como intraventricular pode ser avaliada qualitativa ou quantitativamente com um *software* que rastreia o miocárdio durante o ciclo cardíaco. Há também métodos que oferecem

avaliação mais precisa e direta de deformação intramiocárdica, incluindo ressonância por *tagging* miocárdico (marcação miocárdica), *strain*-codificado (SENC), fase contrastada da ressonância magnética e codificação de deslocamento com ecos estimulada (DENSE), entre outros^{33,43-49}.

As evidências atuais indicam que a presença de fibrose miocárdica está associada a pior resposta tanto clínica como funcional à TRC. A maioria utiliza a ressonância magnética cardiovascular para localizar e quantificar o tecido cicatricial. Pacientes não respondedores à TRC apresentam densidade de fibrose miocárdica significativamente superior à dos respondedores ($P < 0,01$)⁵⁰.

Outra informação importante que a ressonância magnética cardiovascular pode fornecer é quanto à existência de fibrose miocárdica na parede lateral do ventrículo esquerdo e o porcentual da massa ventricular esquerda fibrótica, parâmetros que interferem na recuperação funcional pós-TRC⁶. Para isso, é utilizada a técnica de realce tardio miocárdico, após a administração de contraste à base de gadolínio, capaz de identificar as áreas de fibrose miocárdica com alta resolução espacial e estreita correlação com a anatomia patológica, conforme demonstrado na Figura 6.

Finalmente, a ressonância magnética cardiovascular, por meio de sequências angiográficas tridimensionais, tem o potencial de delinear o sistema venoso cardíaco⁵¹. Dessa forma, seria possível visualizar a anatomia do seio coronário e planejar o local mais apropriado para o implante dos cabos-eletrodos, aspecto fundamental para o sucesso da TRC.

Portanto, a ressonância magnética cardiovascular pode contribuir significativamente para a avaliação da dessincronia ventricular, em virtude de suas propriedades de amplo campo de visão, aquisição tridimensional, caracterização tissular e alta reprodutibilidade. Duas grandes vantagens do método são a ausência de limitação da janela acústica, que pode prejudicar a avaliação de dessincronia pela ecocardiografia, e a possibilidade de analisar a mecânica ventricular em qualquer direção (circunferencial, longitudinal e radial)^{4-6,16,52-55}.

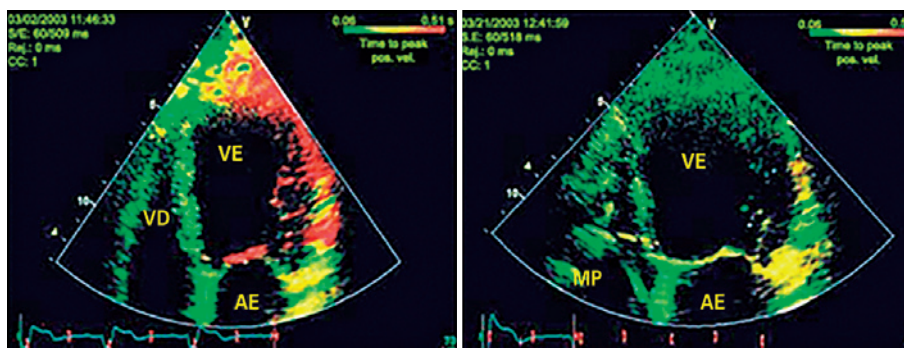


Figura 5: À esquerda, corte apical de 4 câmaras evidenciando atraso eletromecânico na parede lateral do ventrículo esquerdo (em vermelho). À direita, o mesmo paciente após terapia de ressincronização cardíaca, demonstrando melhora no padrão de cores (em verde), representativo de restabelecimento da sincronia contrátil. (Adaptado de Yu et al.³⁷) AE = átrio esquerdo; MP = cabo-eletrodo de marcapasso; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

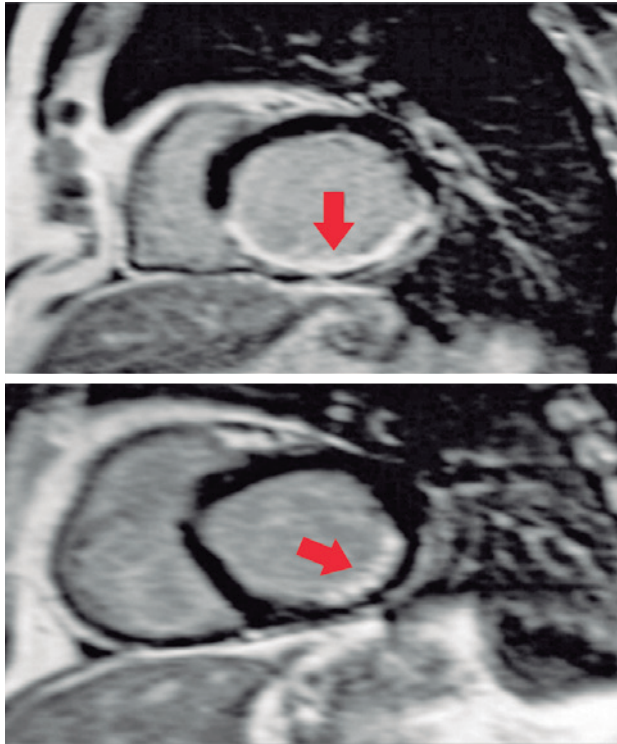


Figura 6: Realce tardio pelo gadolínio por imagens de ressonância magnética cardiovascular, demonstrando densidade de cicatriz póstero-lateral no ventrículo esquerdo. Os dados de cicatriz nas imagens fornecem informações importantes sobre o substrato miocárdico, tais como a extensão e a distribuição da fibrose².

Cintilografia miocárdica

Semelhante à ressonância magnética cardiovascular, a cintilografia representa uma opção atraente para a seleção da TRC em pacientes com insuficiência cardíaca, em decorrência de seu potencial para uma avaliação abrangente da FEVE, do grau de fibrose miocárdica, e da dessincronia mecânica. Imagens da fase de perfusão miocárdica por meio de SPECT podem ser utilizadas para a avaliação de dessincronismo¹.

Outro método interessante na análise de imagens é a ventriculografia radioisotópica, que também pode avaliar a presença de dessincronia mecânica. É de fácil utilização, rápida e reprodutível, além de permitir a avaliação da função global de ambos os ventrículos, com pouca interferência do operador. Esse método, por avaliar a sincronia de contração ventricular por pixel da imagem, e não por parede miocárdica, parece ser um exame sensível na avaliação de dessincronia⁵².

Por fim, uma série de limitações da avaliação de dessincronia nuclear, incluindo sofisticadas técnicas de pós-processamento, exposição à radiação potencialmente perigosa e limitada resolução espacial, têm restringido a utilização mais generalizada. A resolução espacial limitada não só afeta a avaliação da dessincronia, mas também pode levar à superestimação da área da cicatriz/ibrose e subestimar concomitantemente a viabilidade miocárdica, especialmente na população de pacientes com cardiomiopatias dilatadas e paredes miocárdicas finas^{1,2,7,16,19,50,53}.

Tabela 3: Fatores preditores de boa resposta à terapia de ressincronização cardíaca.

	Boa resposta	Má resposta
Clínicos		
Gênero masculino		X
Gênero feminino	X	
Infarto agudo do miocárdio prévio e/ou cardiomiopatia isquêmica		X
Presença de isquemia vigente		X
Idoso		X
Clearance de creatinina 30-59 ml/min/1,73 m ²	X	
Clearance de creatinina < 30 ml/min/1,73 m ²		X
Eletrocardiograma		
Bloqueio de ramo esquerdo	X	
QRS > 150 ms	X	
Bloqueio de ramo direito, bloqueio incompleto, QRS curto		X
Ecocardiograma		
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 35%	X	
Hipertensão pulmonar		X
Dessincronia mecânica	X	
Dilatação do ventrículo esquerdo > 65 mm		X
Regurgitação mitral moderada	X	
Regurgitação mitral grave		X
Cintilografia/ressonância magnética		
Realce tardio (fibrose) ocupando < 50% da área do ventrículo esquerdo	X	
Cicatriz transmural		X
Dessincronia mecânica	X	
Disfunção do ventrículo direito		X

Necessidade da criação de um escore clínico

A escolha correta do paciente é essencial para o sucesso de qualquer procedimento cirúrgico, e não é diferente com a TRC. Inicialmente, deve-se avaliar se o paciente se enquadra nas indicações de diretrizes para o procedimento. Em caso positivo, é necessário pesquisar a presença de critérios já conhecidos que afetem negativamente a resposta à terapia e que possam inviabilizar o sucesso da resposta à cirurgia. A Tabela 3 reúne os principais fatores preditores de uma boa resposta à TRC.

CONCLUSÕES

A TRC propicia grande melhora tanto clínica como funcional, alterando de modo consistente a evolução da insuficiência cardíaca. Exerce seus efeitos fisiológicos por meio do remodelamento reverso, com redução do volume ventricular e melhora da FEVE. Proporciona benefícios clínicos a longo prazo, com redução concomitante das hospitalizações por insuficiência cardíaca e da mortalidade total. Entretanto, uma parcela considerável (aproximadamente 30%) de pacientes submetidos a TRC não responde ao tratamento nem apresenta melhora clínica ou hemodinâmica. As diretrizes do DECA coincidem com os achados deste trabalho, segundo os quais a utilização de técnicas para otimizar o posicionamento do cabo-eletrodo de ventrículo esquerdo no local de maior retardo mecânico, a programação cuidadosa e o acompanhamento após o implante, assim como a procura rotineira de fatores associados à ausência de resposta podem otimizar os resultados e reduzir o número de não respondedores à TRC. Testes regulares após implante do sistema (avaliando impedância, sensibilidade, comando e porcentagem de estímulo biventricular) e tratamento de comorbidades associadas (anemia, hiponatremia, arritmias supraventriculares) também fazem parte dos cuidados para que os resultados sejam os melhores possíveis.

Estudos controlados futuros são necessários para determinar se a avaliação por métodos de imagem pode fornecer maior segurança na indicação/contraindicação à TRC, acarretando a diminuição dos gastos e otimizando os resultados.

REFERÊNCIAS

- Cowie MR. The epidemiology of heart failure. An epidemic in progress. In: Coats A, Cleland JGF, editors. *Controversies in the management of heart failure*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997. p.11-23.
- Melo CS, Silva Júnior LM, Vazquez BP, Oliveira JC, Salerno HD, Lage JS. Evidências atuais para indicação da terapia de ressincronização cardíaca. *Relampa*. 2013;26(3):151-61.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
- Jaffe LM, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy: history, present status, and future directions. *Ochsner J*. 2014;14(4):596-607.
- Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): Clinical trials, guidelines, and target populations. *Heart Rhythm*. 2012;9(8 Suppl):S3-S13.
- Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2011;183(4):421-9.
- Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia: III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
- Otto MEB, Sarabanda AVL, Monte GU, Vieira MLC. Avaliação de dissincronia ventricular por métodos de imagem: visão da eletrofisiologia, ecocardiografia e ressonância magnética. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2010;23(4):75-85.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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):e240-327.
- Burkhardt JD, Wilkoff B. Interventional electrophysiology and cardiac resynchronization therapy. Delivering electrical therapies for heart failure. *Circulation*. 2007;115:2208-20.
- Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, Miske G, Haberman SC, Saba S, et al. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patients outcomes following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2011;32:93-103.
- Marsan NA, Westenberg JJM, Ypenburg C, Bommel RJ, Roes S, Delgado V, et al. Magnetic resonance imaging and response to cardiac resynchronization therapy: relative merits of left ventricular dyssynchrony and scar tissue. *Eur Heart J*. 2009;30:2360-7.
- Zhang Q, Zhou Y, Yu CM. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(1):40-9.
- Barsheshet A, Brenyo A, Glodenberg I, Moss AJ. Sex-related differences in patients responses to heart failure therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(4):234-42.
- Curtis AB, Narasimha D. Arrhythmias in women. *Clin Cardiol*. 2012; 35(3):166-71.
- Adelstein EC, Shalaby A, Saba S. Response to cardiac resynchronization in patients with heart failure and renal insufficiency. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:850-9.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2013 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6-e245.
- Rich MW. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2001;56(2):88-96.
- Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P; CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2008;148(4):295-309.
- Sassone B, Gambetti S, Bertini M, Beltrami M, Mascioli G, Bressan S, et al. Relation of QRS Duration to Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol*. 2015;115:214-9.
- Tian Y, Zhang P, Li X, Gao Y, Zhu T, Wang L, et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2013;15:1499-506.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
- Bryant AR, Wilton SB, Lai MP, Exner DV. Association between QRS duration and outcome with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Electrocardiol*. 2013;46(2):147-55.
- Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2003;91:684-8.
- Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44: 1834-40.

26. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2004;110:66-73.
27. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, Lazarus A, Alonso C, Vandrell MC, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(pt II):137-43.
28. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol*. 2003;92:1238-40.
29. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, DeLurgio DB, Vera FV, Easley KA, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004;94:817-20.
30. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BØ, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):723-30.
31. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*. 2008;117:2608-16.
32. Belém LHJ, Salgado AA. A avaliação do dissincronismo cardíaco pela ecocardiografia após o estudo Prospect. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2010;23(3):99-108.
33. Heydari B, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Imaging for planning of cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;15(1):93-110.
34. Cazeau S, Gras D, Lazarus A, Ritter P, Mugica J. Multisite stimulation for correction of cardiac asynchrony. *Heart*. 2000;84(6):579-81.
35. Mele D, Pasanisi G, Heimdal A, Cittanti C, Guardigli G, Levine RA, et al. Improved recognition of dysfunctioning myocardial segments by longitudinal strain rate versus velocity in patients with myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(4):313-21.
36. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation*. 2004;109:978-83.
37. Yu C-M, Fung JW-H, Zhang Q, Chan C-K, Chan Y-S, Lin H, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2004;110:66-73.
38. Marsan NA, Bleeker GB, Ypenburg C, Ghio S, van de Veire NR, Holman ER, et al. Real-time three-dimensional echocardiography permits quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony and predicts acute response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(4):392-9.
39. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(3):489-99.
40. Leyva F. Cardiac resynchronization therapy guided by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:64.
41. Zacà V, Mondillo S, Gaddi R, Favilli R. Profiling cardiac resynchronization therapy patients: responders, non-responders and those who cannot respond--the good, the bad and the ugly? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(1):51-7.
42. Leyva F. Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:29.
43. Ibrahim el-SH. Myocardial tagging by cardiovascular magnetic resonance: evolution of techniques--pulse sequences, analysis algorithms, and applications. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:36.
44. Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC, Helm RH, Weiss RG, Lima JA, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(5):561-8.
45. White JA, Yee R, Yuan X, Krahn A, Skanes A, Parker M, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1953-60.
46. Chalil S, Foley PW, Muihaldeen SA, Patel KC, Yousef ZR, Smith RE, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace*. 2007;9(11):1031-7.
47. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, Kaandorp TA, de Roos A, Schalij MJ, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99(5):657-60.
48. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*. 1988;169(1):59-63.
49. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, et al. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):144-51.
50. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al.; for the CONSORT group. The revised CONSORT Statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134:663-94.
51. Yu CM, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy: state of the art 2013. *Eur Heart J*. 2013;34:1396-403.
52. Albanesi Filho FM. O que vem ocorrendo com a insuficiência cardíaca no Brasil? *Arq Bras Cardiol*. 2005;85:155-6.
53. Rich MW. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(2):M88-96.
54. Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet*. 2003;362:147-58.
55. Rinkuniene D, Bucyte S, Ceseviciute K, Abramavicius S, Baronaite-Dudoniene K, Laukaitiene J, et al. Predictors of positive response to cardiac resynchronization therapy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:55.