

## Indicações da terapia de ressincronização cardíaca: discussão baseada em estudos recentes

*Improvement of cardiac resynchronization therapy - discussion based on recent studies*

Antônio da Silva Menezes Junior<sup>1</sup>, Wanessa Neves Stival<sup>2</sup>, Iara dos Santos Pereira Lopes<sup>2</sup>

**Resumo:** Tendo em vista as tendências atuais para a Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC), realizou-se uma análise descritiva das diretrizes brasileiras e internacionais com o objetivo de evidenciar novas indicações e tendências, de acordo com inúmeros ensaios clínicos. Os resultados indicaram a necessidade de atualização da Diretriz Brasileira de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI) e de estudos nacionais sobre o tema.

**Descritores:** Terapia de Ressincronização Cardíaca, Diretrizes de DCEI, Insuficiência Cardíaca Congestiva

---

**Abstract:** Given the current trends for Cardiac Resynchronization Therapy (CRT), a descriptive analysis of Brazilian and international guidelines was carried out, aiming to identify new indications and trends, according to numerous clinical trials. The results point out the need to update the Brazilian guidelines and national studies on the subject.

**Keywords:** Cardiac Resynchronization Therapy, Guidelines, Heart Failure

---

### INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das doenças cardiovasculares, sendo um dos mais importantes desafios clínicos atuais na área da saúde. Trata-se de um problema epidêmico em progressão e tem como relevância epidemiológica o fato de ser uma condição clínica de alta morbimortalidade que acomete aproximadamente 23 milhões de pessoas no mundo. É a causa mais comum de internações por doenças cardiovasculares<sup>1-4</sup>.

O tratamento atual da síndrome da IC está direcionado à interferência sobre os mecanismos neuro-hormonais que a perpetuam e agravam-na ao longo do tempo. Além de cuidados relacionados aos hábitos de vida, especialmente os dietéticos, vários medicamentos têm a propriedade

de interferir favoravelmente no curso natural da doença e aumentar a longevidade de seus portadores. Inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), bloqueadores da aldosterona e  $\beta$ -bloqueadores proporcionaram novas perspectivas de vida para esses pacientes<sup>5</sup>.

Casos refratários à terapêutica clínica podem obter benefícios de procedimentos não-farmacológicos. O transplante cardíaco ortotópico é considerado uma alternativa importante de tratamento. Entretanto, ainda hoje beneficia um número pequeno de indivíduos, por sua dependência de doadores compatíveis, logística e alto custo<sup>5</sup>.

A estimulação cardíaca artificial (ECA) surgiu como tratamento útil na melhora da qualidade de vida e redução da mortalidade para uma popu-

---

Estudo realizado na Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

**1** - Pós-doutor em Medicina pela Universidade da Beira do Interior - Faculdade Ciências da Saúde - Covilhã, Portugal. Professor Adjunto I do Departamento de Medicina da PUC Goiás. **2** - Aluna do Curso de Graduação Graduada em Medicina da PUC-Goiás.

**Correspondência:** Dr. Antônio da Silva Menezes Junior. Av. Universitária s/n área IV - Campus I - Departamento de Medicina. Setor Universitário Goiânia - Goiás.

Artigo submetido em 11/2013 e publicado em 03/2014.

lação específica. Foi introduzida como alternativa terapêutica para a IC a partir da publicação de estudos com portadores de marcapasso submetidos à otimização de intervalo AV, acionamento dos sensores de resposta de frequência e estimulação em pontos específicos do ventrículo direito, principalmente no septo interventricular (HOCHLEITNER, 1990 e BAKKER, 1994).

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) foi introduzida para pacientes com disfunção ventricular grave, em estágios avançados de IC e refratários ao tratamento medicamentoso convencional<sup>5</sup>. Trata-se de uma modalidade da ECA que tem o propósito de corrigir disfunções eletromecânicas por meio do implante de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI), o ressincronizador cardíaco (RC), associado ou não ao cardioversor-desfibrilador implantável (CDI)<sup>9</sup>. O procedimento é invasivo e consiste no implante de um cabo-eletrodo na parede lateral do VE, adicional à técnica convencional utilizada para o marcapasso atrioventricular (átrio e ventrículo direitos).

A estimulação atrioventricular representa uma alternativa terapêutica para pacientes com IC avançada. Sua base fisiopatológica é o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (VE) e suas implicações diretas são a redução da insuficiência mitral e a melhora do controle autonômico cardiovascular e periférico, assim como dos fatores neuro-humorais<sup>5</sup>.

A ressincronização cardíaca pode melhorar a função sistólica ventricular, reduzir a demanda metabólica, melhorar a regurgitação mitral funcional e, em alguns pacientes, induzir o remodelamento reverso ou hemodinamicamente favorável das câmaras cardíacas, com redução de suas dimensões. A melhora funcional tem sido demonstrada em relação à capacidade de exercício, com consumo de oxigênio de pico de 1 a 2 ml/kg/min e aumento de 50 para 70 metros, para uma distância percorrida curta de 6 minutos, além de redução de cerca de 10 pontos ou mais de sintomas de IC na escala de 105 pontos de *Minnesota Living with Heart Failure*<sup>6</sup>.

O estudo COMPANION (*Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure trial*) randomizou 1.520 pacientes com IC classe III e IV, FE  $\leq$  35% e intervalo QRS  $\geq$  120 ms para tratamento medicamentoso otimizado (TMO), isolado ou em associação com TRC, ou ainda associado a TRC+CDI. O objetivo primário foi avaliar a diferença em relação ao desfecho combinado de morte por todas as causas e número de internações hospitalares. O desfe-

cho secundário foi a morte por todas as causas. Comparados à TMO, os grupos de TRC isolada e TRC+CDI demonstraram diminuição do desfecho primário, com RC respectivamente de 0,81 (intervalo de confiança 95%, 0,69-0,96) e 0,80 (intervalo de confiança 95%, 0,68-0,95).

Houve redução de 36% na mortalidade no grupo TRC+CDI em relação à TMO (p=0,003), enquanto o grupo de TRC isolada mostrou tendência não significativa para o mesmo desfecho, com redução de 24% (p=0,059) em relação à TMO. Não houve diferença em relação aos desfechos primário ou secundário, quando comparados os grupos de TRC isolada e TRC+CDI, sendo que a taxa de desfecho primário foi a mesma (56%) em ambos<sup>7</sup>.

O CARE-HF (*Cardiac Resynchronization - Heart Failure*) foi o primeiro estudo desenhado para testar a hipótese de que a TRC isolada melhora a sobrevida na IC. Foram avaliados 813 pacientes com IC classe III e IV, FE  $\leq$  35% e intervalo QRS  $\geq$  120 ms, associados a critérios de dissincronia ventricular (exigidos para intervalos de QRS entre 120 e 149 ms). Os pacientes foram randomizados para terapia médica ou TRC isolada, com desfecho primário de morte por qualquer causa. Os critérios de dissincronia utilizados foram retardo pré-ejeção aórtico  $>$  140 ms, retardo na contração mecânica interventricular  $>$  40 ms ou atraso na ativação da parede pósterolateral do ventrículo esquerdo. Durante o seguimento médio de 29 meses, houve redução da mortalidade total no grupo da TRC isolada com RC de 0,63 (intervalo de confiança de 95%, 0,51-0,77). Todos os pacientes estavam em ritmo sinusal para a inclusão no estudo e mais de 90% da amostra apresentava IC classe III. Uma diferença significativa do estudo CARE-HF em relação aos anteriores diz respeito ao critério de seleção. A exigência de critérios de dissincronia cardíaca confirmados pelo ecocardiograma em pacientes com intervalo do complexo QRS entre 120 e 149 ms possivelmente diminuiu o número de não responsivos à TRC<sup>8</sup>.

No entanto, cabe ressaltar que o estudo COMPANION não foi desenhado para identificar diferenças entre os grupos de TRC isolada e TRC+CDI, mas sim de ambos os grupos em relação à TMO. Outro aspecto importante refere-se à diferença do critério de dissincronia utilizado, em relação ao CARE-HF. Assim, apesar do COMPANION ser o único estudo que comparou a TRC isolada com a TRC+CDI, não responde de forma definitiva se existe vantagem nessa associação, pois não possui poder estatístico para detectar tal diferença<sup>7,8</sup>.

## MÉTODO

Este estudo é um artigo de atualização que faz uma análise crítica comparativa da literatura mais recente sobre TRC. Foi feita uma revisão de estudos recentes, meta-análises, diretrizes internacionais e da atualização da nova diretriz americana de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis publicada em 2012. Os resultados foram comparados com a mais recente Diretriz Brasileira sobre DCEI, que data de 2007, para avaliar a necessidade de sua atualização.

## RESULTADOS

### Diretrizes para o implante do ressinchronizador

A última Diretriz Brasileira de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI) de 2007 recomenda o implante de ressinchronizador cardíaco nos seguintes pacientes<sup>5</sup>:

Classe I: paciente com fração de ejeção (FE)  $\leq 35\%$ , ritmo sinusal, IC com classe funcional (CF) III ou IV, apesar da TMO, e QRS  $> 150$  ms (nível de evidência A). Paciente com FE  $\leq 35\%$ , ritmo sinusal, IC com CF III ou IV, apesar da TMO, com QRS de 120 a 150 ms e comprovação de dissincronismo por método de imagem (nível de evidência A).

Classe IIa: paciente com IC em CF III ou IV, sob TMO, com FE  $\leq 5\%$ , dependentes de marcapasso convencional, quando QRS  $> 150$  ms ou quando houver dissincronismo documentado por imagem (nível de evidência B). Paciente com FE  $\leq 35\%$ , com FA permanente, IC com CF II ou IV, apesar da TMO, e QRS  $> 150$  ms (nível de evidência C). Paciente com FE  $\leq 35\%$ , FA permanente, IC com CF III ou IV, apesar da TMO, e com QRS de 120 a 150 ms, com comprovação de dissincronismo por método de imagem (nível de evidência C).

Classe IIb: paciente com FE  $\leq 35\%$  ritmo sinusal, IC com CF III ou IV, apesar da TMO, QRS  $< 120$  ms, com comprovação de dissincronismo por método de imagem (nível de evidência C). Paciente com indicação de marcapasso quando a estimulação ventricular é imprescindível, FE  $\leq 35\%$  e IC com CF III ou IV (nível de evidência C).

Classe III: paciente com cardiomiopatia dilatada e IC, sob tratamento farmacológico não otimizado ou com boa resposta terapêutica, independente da presença de distúrbio de condução (nível de evidência A).

O método de imagem utilizado para avaliar TRC é o ecocardiograma com *doppler* colorido.

Diversas técnicas ecocardiográficas têm sido investigadas para avaliação, quantificação e localização de dissincronismo inter e intraventricular<sup>10,11</sup>.

A avaliação ecocardiográfica antes do implante do marcapasso biventricular consiste preferencialmente em confirmar a presença de deterioração da função ventricular esquerda, avaliar a presença de dissincronia atrioventricular, interventricular e intraventricular, e avaliar as anormalidades estruturais associadas que possam dificultar o implante do marcapasso<sup>12</sup>.

O estudo PROSPECT é definido por Sanderson de forma bem realista, resumindo todos os seus vieses. Trata-se de um estudo não randomizado que avaliou muitos parâmetros de ressinchronização. Foi especialmente financiado pela indústria, que selecionou os centros de estudos de acordo com critérios de seu interesse, ao invés de selecionar locais com *expertise* na avaliação de dissincronismo ao ecocardiograma *doppler* tissular, fornecendo dessa forma imagens de qualidade insatisfatória para a interpretação de um estudo ecocardiográfico e transformando o PROSPECT em um estudo duvidoso e confuso<sup>13,14</sup>.

A maioria dos critérios ecocardiográficos utilizados até hoje baseia-se no conceito *time to peak*, que compara por diversas técnicas um ponto de uma curva com um ponto semelhante de uma parede oposta. A identificação manual ou automática desses pontos frequentemente é difícil e existe a possibilidade de não representarem o que de fato acontece durante todo o período sistólico. Recentemente, Fornwalt et al propuseram um novo método intitulado *cross correlation quantification of dyssynchrony*, o qual compara de forma automática as velocidades de todo o ciclo cardíaco de três batimentos, obtidas em três cortes apicais. O *software* utilizado compara paredes opostas, mas inclui todas as velocidades sistólicas, e não apenas o pico. Os achados benéficos desse trabalho foram confirmados por Olsen et al, que utilizaram técnica semelhante (*cross correlation*), porém analisando apenas a aceleração miocárdica sistólica<sup>15,16</sup>.

Em 2013 foi publicado o estudo ECHOCRT, um ensaio clínico randomizado, realizado com base no princípio já conhecido de que a TRC reduz a morbimortalidade em pacientes com complexo QRS alargado. Percebendo que também há dissincronismo mecânico em pacientes com complexo QRS estreito e sugerindo uma potencial utilidade da TRC em tais casos, o estudo monitorou durante 19,4 meses pacientes NYHA III ou IV, FE  $\leq 35\%$ , TMO, QRS  $< 130$  ms, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo de 55 mm ou mais e evidência ecocardiográfica de dissincronia ventricular esquerda. Concluiu que naqueles com

IC sistólica com duração de QRS < 130 ms a TRC não reduz a taxa de mortalidade e hospitalização por IC e ainda pode aumentar a mortalidade<sup>17</sup>.

Duas novas diretrizes sobre DCEI, 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities e 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy, baseadas em uma série de estudos, muitos deles citados a seguir, reavaliaram as recomendações da TRC e algumas mudanças foram propostas<sup>6</sup>.

Meta-análises de experiências clínicas e ensaios subsequentes de TRC confirmaram a diminuição de aproximadamente 30% das hospitalizações, assim como impactos positivos na taxa de mortalidade. A experiência clínica tem demonstrado consistentemente que o benefício clínico da TRC é mais significativo entre pacientes com QRS > 150 ms<sup>6</sup>.

Em uma meta-análise de cinco estudos envolvendo 6.501 pacientes, a TRC diminuiu significativamente o desfecho primário de morte ou hospitalização por IC em pacientes com QRS ≥ 150 ms, mas não naqueles com QRS < 150 ms. Análises de subgrupos de vários estudos têm sugerido que a duração do QRS < 150 ms é um fator de risco para a falta de resposta à TRC<sup>6</sup>.

Uma diferença adicional na diretriz americana de 2012, comparada à diretriz brasileira de 2007, é a limitação da recomendação para a classe II para pacientes com padrão de bloqueio de ramo esquerdo (BRE), comparativamente àqueles sem BRE. Naqueles com QRS ≥ 120 ms e sem BRE completo (padrão não-BRE), a evidência de benefícios avindos da TRC é menos consistente que na presença de BRE.

O impacto da morfologia QRS específica sobre a redução de eventos clínicos com TRC foi avaliado em uma meta-análise de quatro ensaios clínicos que incluíam 5.356 pacientes. Naqueles com BRE, a TRC reduziu significativamente os eventos clínicos adversos. Nenhum benefício foi observado nos que apresentavam anormalidades de condução não-BRE. Não houve benefícios nos casos de bloqueio de ramo direito ou atraso inespecífico de condução intraventricular. Em geral, a diferença no efeito da TRC entre pacientes com BRE *versus* não-BRE foi estatisticamente significativa<sup>6</sup>.

Outros estudos mostraram que a TRC pode ser eficaz em pacientes com IC avançada e morfologias não-BRE se a duração do QRS for bastante prolongada. Além disso, aqueles com prolongamento QRS devido a estimulação apical do ventrículo direito frequentemente podem se beneficiar de TRC na presença de outros critérios. Até o momento, nenhum grande ensaio demonstrou benefícios clínico da TRC em pacientes sem

prolongamento do QRS, mesmo os selecionados com medidas ecocardiográficas que demonstrassem dissincronia<sup>6</sup>.

Uma das mudanças mais significativas em relação à Diretriz de 2007 é a expansão da recomendação NYHA II para TRC, incluindo pacientes com BRE, duração do QRS ≥ 150 ms e NYHA II, além do acréscimo de uma recomendação classe IIb para os que apresentam FE ≤ 30%, etiologia isquêmica, ritmo sinusal, BRE com QRS de duração ≥ 150 ms e sintomas NYHA classe II. Essas recomendações são baseadas em quatro estudos em que a TRC foi avaliada em pacientes com sintomas mínimos ou leves de IC no ambiente de FE baixa<sup>6</sup>.

O MADIT-CRT é um estudo randomizado com pacientes classe funcional I ou II isquêmica e NYHA classe II, com cardiopatia não isquêmica, FE ≤ 30% e duração do QRS ≥ 130 ms, que avalia a TRC-D (TRC + CDI) ou CDI apenas. Os sintomas de IC foram reduzidos em 41%, sem impacto significativo na taxa de mortalidade. A terapia TRC-D demonstrou ser mais benéfica em mulheres que em homens e em pacientes com QRS ≥ 150 ms. Portadores de BRE tiveram redução significativa de taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e morte, em comparação com aqueles não-BRE<sup>6,18</sup>.

O RAFT relatou o uso de TRC-D em pacientes com NYHA classe II ou III, miocardiopatia isquêmica ou não, FE ≤ 30% e QRS ≥ 120 ms, em comparação com os tratados somente com CDI. O desfecho primário de morte ou hospitalização por IC ocorreu em 33% dos que receberam TRC-D e em 40% dos tratados apenas com CDI. O estudo mostrou não apenas redução significativa das hospitalizações por IC, mas também foi o primeiro a demonstrar uma redução estatisticamente significativa de mortes em pacientes levemente sintomáticos com sintomas NYHA classe II. No entanto, a TRC-D foi associada a um risco maior de dispositivos, implantes ou complicações adversas 30 dias após o implante, em comparação com CDI e não TRC. Pacientes com BRE apresentaram resultados superiores àqueles não-BRE, mas a interação estatística entre o benefício e a morfologia do QRS revelou-se fraca. A terapia TRC-D foi eficaz em pacientes com QRS ≥ 150 ms, mas não trouxe benefícios para aqueles com QRS < 150 ms<sup>6,19</sup>.

Tanto o MADIT-CRT quanto o RAFT trouxeram benefícios para pacientes NYHA classe II tratados com TRC-D, principalmente aqueles com QRS ≥ 150 ms e BRE<sup>6</sup>.

O estudo REVERSE avaliou a terapia TRC-D em 610 pacientes com sintomas de IC, classes

II ou I da NYHA, em TMO, FE  $\leq$  40% e QRS  $\geq$  120 ms, seguidos por 12 meses. Mostrou que 16% dos que receberam TRC e 21% sem TRC pioraram. O tempo até a primeira hospitalização foi adiado naqueles tratados com TRC. Nesses pacientes, o objetivo primário ecocardiográfico do remodelamento ventricular avaliado pelo índice de volume sistólico final do VE foi significativamente melhorado, com redução do índice de volume sistólico final. Não houve relato de um benefício sobre a taxa de mortalidade na terapia TRC-D, o que pode estar relacionado à fração de ejeção mais elevada como critério de inclusão (FE  $\leq$  40%) e ao prazo relativamente curto de seguimento (12 meses)<sup>6,20</sup>.

O MIRACLE ICD II incluiu pacientes com IC, classe II da NYHA, FE  $\leq$  35% e duração do QRS  $\geq$  130 ms, que foram submetidos a implante de CDI. Neles, a TRC não alterou a capacidade de exercício, mas resultou em melhoria significativa da estrutura e da função cardíacas e da resposta clínica composta por seis meses<sup>6,21</sup>.

Sendo assim, a nova diretriz americana sobre DCEI publicada em 2012 trouxe como propostas de mudanças na indicação para TRC<sup>6</sup>:

- limitação da indicação classe I para pacientes com duração de QRS  $\geq$  150 ms;
- limitação da indicação classe I em pacientes com BRE padrão,
- ampliação da indicação para pacientes com classe funcional II e III da NYHA e BRE e QRS com duração  $\geq$  150 ms;
- acréscimo de uma recomendação classe IIB para os pacientes com FEVE  $\leq$  30%, de etiologia isquêmica, ritmo sinusal, BRE, QRS  $\geq$  150 ms e classe I sintomática da NYHA.

### Acompanhamento do paciente com TRC

Pacientes com IC em TRC devem receber acompanhamento multidisciplinar contínuo, incluindo TMO, tratamento não medicamentoso e suporte psicológico adequado, a fim de promover maior adesão à terapêutica e melhoria da qualidade de vida.

O acompanhamento de um paciente com DCEI traz algumas mudanças, principalmente no tempo de reavaliação. Na TRC, um monitoramento presencial deve ser feito 72 h após o implante, duas a 12 semanas após, e anualmente até o esgotamento da bateria. Quando associada ao marcapasso, o seguimento pode ser feito tanto pessoalmente como à distância, a cada três a 12 meses após o implante e, quando associado a CDI, a cada três a seis meses<sup>6</sup>.

A avaliação clínica básica deve constar de consulta clínica, ECG de repouso, ECG para avalia-

ção de interferência por miopotenciais, ECG com ímã e, quando possível, ECG para avaliação do ritmo de base (espontâneo). Exames complementares de ecodoppler, Holter 24h e teste ergométrico devem ser solicitados anualmente e sempre que a condição clínica exigir. Os ressinchronizados cardíacos devem ser submetidos a ajuste dos intervalos programáveis por telemetria (interatrioventricular - IAV e interventricular - VV) guiado pelo ecocardiograma ou outro método de avaliação funcional na alta hospitalar, necessitando de avaliação anual ou sempre que imprescindível, de acordo com a condição clínica do paciente<sup>2</sup>.

### CONCLUSÃO

Apesar dos efeitos benéficos já comprovados da TRC, aproximadamente 20 a 30% dos pacientes não respondem a essa terapêutica, sendo classificados como não respondedores. Há necessidade de atualizar os critérios de seleção para identificar os que alcançarão os maiores benefícios, como ocorreu com o 2012 ACCF/AHA/HRS *Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities* e o 2013 *ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy*<sup>22</sup>.

Essas diretrizes preconizam a TRC para pacientes classe I, com nível de evidência A, NYHA II e III, duração do QRS  $\geq$  150 ms e BRE, desde que com TMO, ritmo sinusal e FE  $\leq$  35%. Como classe IIB, foram incluídos os pacientes NYHA II, etiologia isquêmica, ritmo sinusal, TMO, FE  $\leq$  35% e QRS  $\geq$  150 ms.

Aqueles anteriormente classificados como classe I e nível de evidência A, com QRS entre 120 e 150 ms e dissincronia mecânica comprovada por um método de imagem (ecocardiografia) deixaram de receber indicação para TRC em razão dos resultados dos estudos já mencionados, que não evidenciaram benefícios como redução das taxas de mortalidade e hospitalização por IC, com possibilidade de aumento da mortalidade.

As mudanças nas diretrizes americanas de 2012 e as evidências dos estudos mais atuais falam em favor da necessidade de atualização da diretriz brasileira de DCEI e de estudos nacionais sobre o tema.

### REFERÊNCIAS

1. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, Kramer AP, Salo RW, Hoersch, et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1163-1169.
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1 supl.1):1-71.

3. Nogueira PR, Rassi S, Corrêa KS. Perfil Epidemiológico, Clínico e Terapêutico da Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2009.
4. MS. BRASIL HTTP://www.datasus.gov.br acessado em 06/junho/2013.
5. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89 (6): e210-e238
6. Tracy CM, Darbar D, Dunbar SB, Ferguson TB, Karasik PE, Marine JE, et al. 2012 Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Am Coll Cardiol*. 2012; 60(14):1297-1313.
7. Bristow MR, 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. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
8. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. Cardiac Resynchronization - Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
9. Kalil C, Nery PB, Bartholomay E, Albuquerque LC. Tratamento com cardioversor-desfibrilador implantável e ressincronização cardíaca: isolados ou associados? *Braz J Cardiovasc Surg* 2006.
10. O'Donnell D, Nadurata V, Hamer A, Kertes P, Mohamed U. Long-term variations in optimal programming of cardiac resynchronization therapy devices. *PACE* 2005;28:S24-S26
11. Parrode Júnior A, Ribeiro BC, Meneghini JAM, Sincos IC, Oliveira FF, Fontes ACF, et al. Otimização do marca passo na ressincronização cardíaca: importância da ecocardiografia: Artigo de Revisão. *Revista Latino-Americana de Marca passo e Arritmia*, Vol 25, nº 2, abr/jun 2012, página 107.
12. Veiga VC, Abensur H, Rojas, SSO. O Ecocardiograma na Terapia de Ressincronização Cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(3):441-445.
13. Sanderson JE. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy selection fatally flawed or misjudged? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1960-4.
14. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT). *Journal of the American College of Cardiology*, 2009.
15. Fornwalt BK, Arita T, Bhasin M, Voulgaris G, Merlino JD, León AR, et al. Cross-correlation quantification of dyssynchrony: a new method for quantifying the synchrony of contraction and relaxation in the heart. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:1330-7.
16. Olsen NT, Mogelvang R, Jons C, Fritz-Hansen T, SOGARD P. Predicting response to cardiac resynchronization therapy with cross-correlation analysis of myocardial systolic acceleration: a new approach to echocardiographic dyssynchrony evaluation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(6):657-64.
17. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JB, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med*, setembro, 2013.
18. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. MADIT-CRT Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1329-38.
19. Tang ASL, Wells G, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild to moderate heart failure. RAFT TRIAL - *N Engl J Med* 2010; 363:2385-95.
20. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al. Prevention of Disease Progression by Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Asymptomatic or Mildly Symptomatic Left Ventricular Dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(20):1937-1846.
21. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003; 289(20):2685-2694.
22. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquívias G, Bordachar P, Boriane G, Breithardt O, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* (2013) 34, 2281-2329.