

Ressincronização Cardíaca em Seguimento Tardio: Análise de Preditores de Resposta Clínica

Martino MARTINELLI FILHO⁽¹⁾ José Mário BAGGIO JR.⁽²⁾ Silvana A. Dório NISHIOKA⁽³⁾ Anísio PEDROSA⁽³⁾ Gustavo Gomes TORRES⁽⁴⁾ Abelardo ESCARIÃO⁽⁵⁾ Sérgio Freitas de SIQUEIRA⁽⁶⁾ Elizabeth CREVELARI⁽⁷⁾ Wagner TAMAKI⁽⁸⁾ Roberto COSTA⁽⁹⁾ Eduardo SOSA⁽¹⁰⁾ José Antônio Franchini RAMIRES⁽¹¹⁾

Reblampa 78024-406

Martinelli Filho M, Baggio Jr. JM, Nishioka SAD, Pedrosa A, Torres GG, Escarião A, Siqueira SF, Crevelari E, Tamaki W, Costa R, Sosa E, Ramires JAF. Ressincronização cardíaca em seguimento tardio: análise de preditores de resposta clínica. Reblampa 2006; 19(1): 45-52.

RESUMO: **Objetivo:** Identificar marcadores de melhora clínica no subgrupo de pacientes com bloqueio completo de ramo esquerdo (BRE) da coorte submetida a ressincronização cardíaca (RC) no InCor-SP do HC-FMUSP. **Material e método:** Foram analisadas características clínicas e epidemiológicas prospectivas de 121 pacientes com IC e BRE submetidos a RC. O critério de melhora clínica foi a redução de pelo menos duas classes funcionais (CF-NYHA) durante acompanhamento mínimo de seis meses. As variáveis analisadas pré e pós RC para comparação do comportamento dos grupos foram: CF-NYHA, sexo, idade, drogas, cardiopatia de base, ritmo cardíaco de base, BRE espontâneo X BRE induzido por marcapasso (troca de sistema ou primeiro implante), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DdVE) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE - ecocardiograma). A análise estatística foi realizada por meio dos testes de Qui-Quadrado, exato de Fisher e regressão logística de Cox. **Resultados:** Houve redução de duas CF em 36% dos pacientes e de uma CF em 54% (inalterada em 10%). Associaram-se à redução significativa da CF (análise univariada) o ritmo sinusal ($p=0,023$), BRE espontâneo ($p=0,035$), cardiomiopatia dilatada (CMD) ($p=0,03$), não uso de amiodarona ($p=0,003$) e DdVE ($p=0,044$). DdVE e CMD foram preditores independentes de melhora clínica (análise múltipla). **Conclusões:** 1. A melhora clínica foi maior em pacientes com BRE espontâneo em relação ao BRE induzido. 2. As medidas do DdVE e CMD discriminaram subgrupos de resposta clínica satisfatória (seguimento tardio) e foram preditores independentes deste comportamento.

DESCRITORES: ressincronização cardíaca, bloqueio completo de ramo esquerdo, indicadores de resposta clínica.

- (1) Professor Livre-Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Supervisor da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP - Brasil.
- (2) Membro Habilitado do Deca - SBCCV. Médico Assistente do Setor de Eletrofisiologia, Arritmias e Estimulação Cardíaca Artificial do InCor-DF - Brasil.
- (3) Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP - Brasil.
- (4) Membro Habilitado do Deca - SBCCV. Médico Cardiologista do Hospital Universitário - UFRN - Brasil.
- (5) Membro Habilitado do Deca - SBCCV. Médico Cardiologista do Setor de Marcapasso do Hospital Universitário Oswaldo Cruz - Recife - Brasil.
- (6) Mestre em Engenharia Biomédica pela COPI-UFRJ - Brasil. Engenheiro de Pesquisa da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP - Brasil.
- (7) Cirurgiã de Estimulação Elétrica e Marcapasso do Instituto do Coração (InCor) HCFMUSP - Brasil.
- (8) Doutor em Cirurgia Cardiovascular pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Brasil. Médico Assistente da Unidade Cirúrgica de Estimulação Elétrica e Marcapasso do Instituto do Coração (InCor) HCFMUSP - Brasil.
- (9) Professor Livre-Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Cirúrgica de Estimulação Elétrica e Marcapasso do Instituto do Coração (InCor) HCFMUSP - Brasil.
- (10) Professor Livre-Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade de Arritmia e Marcapasso do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP - Brasil.
- (11) Professor Livre-Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor Geral do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP - Brasil.

Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. Ambulatório do Marcapasso. CEP 05403-000. São Paulo - SP. Brasil.
e-mail: martino@incor.usp.br

Artigo recebido em 10/2005 e publicado em 03/2006.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo^{1,2}. Estima-se que 23 milhões de pessoas no mundo sofram de IC³. Nos Estados Unidos, a prevalência estimada no ano de 2000 foi de cinco milhões, sendo que aproximadamente 550.000 novos casos são diagnosticados a cada ano⁴. No Brasil, estima-se que 6,4 milhões de pessoas sofram de IC, sendo a principal causa de internação em pacientes com mais de 60 anos². Embora estudos nacionais sejam escassos, dados pontuais sugerem que o impacto da IC no Brasil seja de magnitude similar a dos países industrializados⁵.

A despeito de inovações terapêuticas no tratamento da IC, muitos pacientes permanecem com sintomas, limitações funcionais e re-hospitalizações frequentes^{6,7}. Comumente apresentam atrasos mecânicos de contração e relaxamento miocárdicos, com conseqüente falta de assincronia cardíaca. Na maioria dos casos, a assincronia é secundária a retardos de condução, presentes em 30 a 50% dos pacientes com IC^{8,9}, sendo o bloqueio completo de ramo esquerdo (BRE) o mais prevalente.

A ressincronização cardíaca (RC) é uma nova terapia que promove melhora hemodinâmica e clínica em pacientes com disfunção ventricular esquerda sistólica, IC avançada refratária ao tratamento farmacológico e assincronia cardíaca¹⁰⁻¹². Os principais ensaios clínicos que confirmaram o papel terapêutico da RC consideraram os retardos de condução (duração do QRS) como sinônimos de assincronia cardíaca¹³⁻¹⁵. Desse modo, as diretrizes atuais para indicação de RC são consensuais em manter a duração do QRS como critério de indicação de RC¹⁶.

A proporção de pacientes com IC candidatos a RC varia de 7 a 14%¹⁷⁻¹⁹ em diferentes coortes. Estima-se que haja indicação de RC como terapia associada na IC em cinco a dez pacientes por ano para cada 100.000 habitantes dos países industrializados¹⁹. No entanto, como em toda terapia para IC, a resposta individual à RC é variável e 20 a 30% dos pacientes não apresentam melhora clínica²⁰.

Os resultados dos grandes ensaios clínicos envolvendo pacientes com IC podem ser contraditórios em função da população estudada²¹. Assim, devido à complexidade e aos custos relacionados à RC, a busca de marcadores capazes de identificar prospectivamente os pacientes responsivos a essa terapia é uma necessidade médica^{22,23} e de saúde pública^{11,24}.

Deste modo, o objetivo deste estudo foi identificar marcadores e preditores de melhora clínica no subgrupo de pacientes com bloqueio completo de ramo esquerdo (BRE) da coorte submetida à RC no Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas

da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

MÉTODOS

Seleção de pacientes e coleta de dados

Entre fevereiro de 1997 e agosto de 2004, foram avaliados 460 pacientes submetidos à RC no InCor-SP HC-FMUSP. A maioria foi encaminhada dos ambulatórios da própria instituição, especializados no tratamento de IC, e o restante proveniente de outros hospitais, médicos do sistema privado de saúde ou protocolos institucionais.

Dessa coorte de pacientes, foi selecionado um subgrupo de 121 com bloqueio completo de ramo esquerdo, de acordo com critérios de inclusão e exclusão expressos no quadro 1 e analisados em função da melhora clínica. A redução de pelo menos duas classes funcionais pela *New York Heart Association* (CF-NYHA) foi estipulada como critério de melhora clínica.

Antes do implante, cada paciente foi submetido a uma avaliação completa: (a) avaliação da CF-NYHA por um médico cardiologista da unidade clínica de estimulação cardíaca artificial; (b) exame físico completo; (c) avaliação das medicações em uso e suas respectivas doses; (d) avaliação laboratorial, (e) eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações; e (f) avaliação da fração de ejeção ventricular esquerdo (FEVE) e do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DdVE) por meio de ecocardiograma transtorácico.

Após o implante, os pacientes foram reavaliados no 10^o e 30^o dias. A partir de então, as reavaliações ocorreram em intervalos mínimos de três meses, sendo registrados CF-NYHA, ECG de 12 derivações, medicações em uso e respectivas doses. As avaliações

QUADRO I
CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Critérios de Inclusão
Insuficiência cardíaca sintomática refratária ao tratamento clínico
Duração do QRS > 130 ms
Bloqueio completo de ramo esquerdo
Fração de ejeção ventricular esquerda < 0,35
Terapia clínica estável no mínimo por 2 meses
Ausência de causas removíveis de insuficiência cardíaca
Critérios de Exclusão
Bloqueio completo de ramo direito
Retardos de condução inespecíficos
Uso de drogas endovenosas para tratamento da insuficiência cardíaca
Acompanhamento clínico em outras instituições
Pacientes acompanhados em outros protocolos institucionais
Seguimento clínico inferior a 6 meses

foram realizadas por médico cardiologista da unidade clínica de estimulação cardíaca artificial, a fim de reduzir a variabilidade entre os observadores da CF-NYHA. A figura 1 apresenta o desenho do estudo, incluindo os passos descritos acima.

Implante do sistema de estimulação cardíaca

Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral. Foram utilizados sistemas de estimulação cardíaca de todas as empresas disponíveis no período do estudo. A técnica de escolha foi a transvenosa e o local para o implante do eletrodo ventricular esquerdo foi preferencialmente a parede lateral do ventrículo esquerdo (VE), na porção média entre a base e o ápice cardíaco. Nos casos de insucesso na cateterização do seio coronário, ausência de veias tributárias adequadas, limiares de estimulação elevados e estimulação frênica, optou-se por toracotomia lateral esquerda minimamente invasiva e implante epicárdico do eletrodo na parede lateral do VE no mesmo ato cirúrgico.

Análise estatística

Para avaliação da homogeneidade entre os grupos (variáveis categóricas), foi utilizado o teste Exato de Fisher e para comparação das médias, o teste "t de student". A análise univariada das variáveis categóricas foi realizada por meio do teste de Qui-Quadrado e a análise univariada das variáveis contínuas, com o teste de Wilcoxon. A análise múltipla foi realizada por meio da regressão logística de Cox.

RESULTADOS

Características basais dos pacientes

Em 45% dos casos, a doença de base foi a cardiomiopatia dilatada idiopática (CMD), a isquêmica (CIsq) em 27% e chagásica (CCh) em 20%. No momento do implante 24% dos pacientes estavam em

CF-NYHA II, 66% em CF-NYHA III e 10% em CF-NYHA IV. Nos pacientes que se encontravam na CF-NYHA II no momento do implante, a indicação de RC foi motivada por reinternações frequentes por descompensação da IC. O ritmo cardíaco de base era sinusal em 74% dos pacientes e fibrilação atrial nos demais. O BRE era espontâneo em 56% dos pacientes, induzido por marcapasso (troca de sistema) em 17% e induzido por marcapasso (primeiro implante) em 17%. As medicações em uso no momento do implante são apresentadas na figura 2. A toracotomia lateral esquerda minimamente invasiva foi utilizada em 22% dos implantes.

As características basais dos grupos responsivo e não responsivo (expressas na tabela I) eram homogêneas, exceto pelo maior DdVE ($p=0,04$) no grupo responsivo.

Seguimento clínico

O tempo de seguimento variou de 6 a 48 meses (mediana de 20 meses). A RC foi seguida de redução

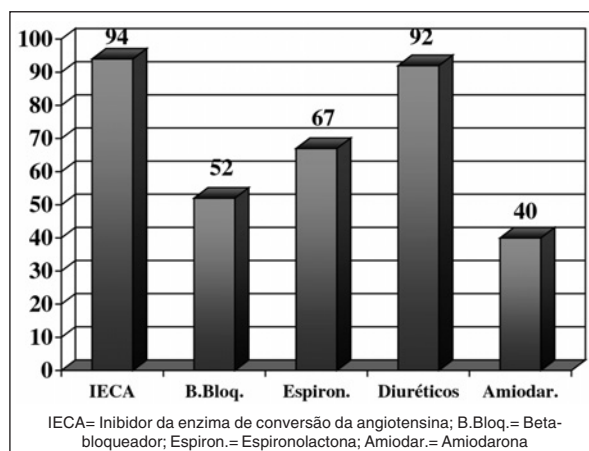


Figura 2 - Medicações em uso no momento do implante.

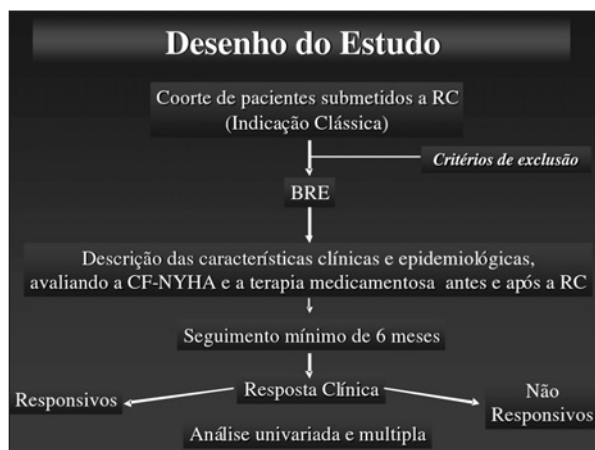


Figura 1 - Desenho do Estudo.

TABELA I
CARACTERÍSTICAS DE BASE

Características	Responsivos	Não-responsivos	p
N	42	79	-
Sexo masculino	78%	72%	-
Idade média (anos)	49 ± 23	47 ± 24	0,8
FC (bpm)	68 ± 16	64 ± 14	0,19
PAS (mmHg)	111 ± 19	111 ± 13	0,86
PAD (mmHg)	072 ± 10	70 ± 10	0,20
iPR (ms)	202 ± 32	200 ± 36	0,81
QRS (ms)	178 ± 28	173 ± 30	0,33
DdVE (mm)	76 ± 13*	71 ± 9*	0,04
FEVE (%)	29 ± 11	32 ± 8	0,19

bpm= batimentos por minuto; mmHg= milímetros de mercúrio; ms= milissegundos; *= diferença estatisticamente significativa

de 1 CF em 54% dos pacientes e 2 CF-NYHA em 36%, permanecendo inalterada em apenas 10% dos pacientes. O aumento na dose média de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores do receptor AT1 e beta-bloqueadores foi semelhante nos dois grupos (tabela II).

Os marcadores de resposta clínica foram CMD, ritmo sinusal, BRE espontâneo, não uso de amiodarona e DdVE (tabela IV). Dessas variáveis, CMD e DdVE (>70mm) foram preditores independentes de resposta clínica (figura 3) com sensibilidade de 60% e especificidade de 64%.

DISCUSSÃO

A despeito das limitações características de estudos não randomizados, este estudo observacional longitudinal permitiu avaliar os efeitos da RC em pacientes com IC em nosso meio. A RC vem sendo extensamente estudada em populações caucasianas com predomínio da cardiomiopatia dilatada e isquêmica¹³⁻¹⁵. Neste caso, pode ser avaliada em uma população em que a cardiomiopatia chagásica é prevalente, superando a cardiomiopatia dilatada em algumas regiões²⁵. Ademais, a identificação de marcadores de resposta clínica por meio de estudos observacionais permite o desenho de estudos prospectivos randomizados a fim de lapidar os critérios de indicação de RC em nosso país.

Considerando o tempo de seguimento de estudos multicêntricos observacionais de RC^{26,27-30}, em geral de 6 a 12 meses, merece destaque o tempo de seguimento deste estudo, que variou de 6 a 49 meses (mediana de 20 meses). O quadro II reúne características clínicas de base dos pacientes incluídos neste estudo e em outros semelhantes, destacando-se a população mais jovem (47 ± 24 anos) deste, além da menor prevalência da Clsq (27%) e a presença de CCh (20%).

Em que pese a subjetividade inerente da CF-NYHA, sua utilização pode ser valorizada neste subgrupo de pacientes com sintomas limitantes^{31,32}, considerados refratários ao tratamento clínico pleno. Além disto, em pacientes com cardiopatia grave, a CF-NYHA é uma medida válida do status funcional, definido como capacidade individual de praticar atividades físicas dentro do ambiente próprio³³. De acordo com os estudos clássicos de RC¹³⁻¹⁵, esta terapia promove melhora clínico-funcional e conseqüente redução da CF-NYHA. O critério de melhora clínica adotado como redução de 2 classes funcionais teve como objetivo identificar e estudar as características dos pacientes que mais se beneficiariam da RC.

Embora a redução de duas CF tenha sido adotada com critério de melhora clínica, 24% dos pacientes não poderiam atingi-lo, pois se encontravam em CFII no momento do implante. Entretanto, observou-se redu-

ção de pelo menos uma CF-NYHA em 90% dos pacientes estudados. Este resultado é superior aos de Reuter et al. (82,4%) e Molhoek et al. (68%), que adotaram com critério de reposta à RC a redução de pelo menos uma classe funcional. Além disto, a redução de pelo

TABELA II
DOSE MÉDIA EM RELAÇÃO ÀS DOSES ALVO DE INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA E BETA-BLOQUEADORES

Características	Responsivos	Não-responsivos	p
N	42	79	-
IECA (implante)	61%	61%	0,98
IECA (seguimento)	74%	68%	0,35
B-Bloq. (implante)	27%	22%	0,94
B-Bloq. (seguimento)	50%	41%	0,28

IECA= Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
B.Bloq.= Beta-Bloqueador

TABELA III
ANÁLISE ESTATÍSTICA UNIVARIADA

	P
Cardiomiopatia dilatada	0,030
Ritmo sinusal	0,023
Diurético	1,000
Digoxina	0,088
Beta-bloqueador	0,480
IECA	0,430
Espirinolactona	0,075
Não uso de amiodarona	0,003
BRE espontâneo	0,035
DdVE	0,044
Grau de insuficiência mitral	0,310

IECA= Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
DdVE= Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

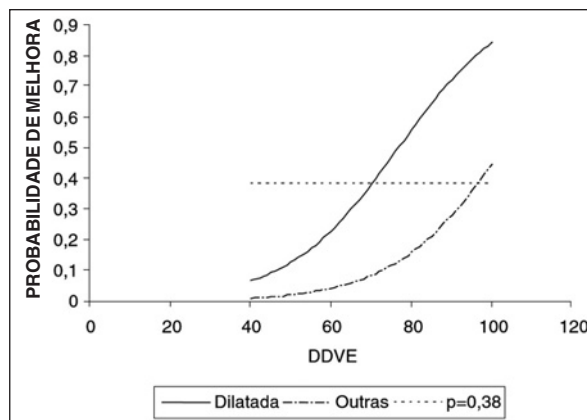


Figura 3 - Probabilidade de melhora clínica em função da cardiomiopatia de base e DdVE.

QUADRO II

COMPARAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS BASAIS DAS POPULAÇÕES DE DIFERENTES ESTUDOS DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

Características de base	Días-Infante et al. ²⁹	Gras et al. ²⁶	Reuter et al. ³⁰	InCor-SP HC-FMUSP
N	143	103	102	121
Tempo de seguimento (meses)	6	12	12	6-49 (mediana 20)
Idade média	68 ± 7	67 ± 10	64 ± 11	47 ± 24
Sexo masculino	79%	79%	85%	74%
CF-NYHA				
II	17%	0%	8%	24%
III	80%	68%	62%	66%
IV	3%	32%	30%	10%
Cardiopatía de base				
Dilatada idiopática	57%	53%	43%	45%
Isquêmica	34%	47%	41%	27%
Chagásica	0%	0%	0%	20%
Outras	9%	0%	16%	8%
Ritmo cardíaco de base				
Sinusal	77%	100%	81,5%	74%
Fibrilação atrial	23%	0%	18,5%	26%
QRS (ms)	139-191	150-206	120-230	143-206
PR i (ms)	162-230	*	*	164-236
FEVE (%)	20-34	16-28	16-32	18-40
DdVE (mm)	60-78	62-82	63-79	62-89

*Informações não disponíveis no artigo publicado.

bpm= batimentos por minuto; mmHg= milímetros de mercúrio; ms= milissegundos; PRi: Intervalo PR; DdVE: Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

menos duas CF que ocorreu em 36% dos pacientes foi superior a do estudo MIRACLE¹⁴, no qual a redução ocorreu em apenas 16% dos pacientes.

A maior taxa de pacientes responsivos encontrada nesta população pode ser atribuída ao maior rigor de seleção e aplicabilidade do método de RC. A adoção do BRE como única indicação de RC selecionou uma população em que o retardo elétrico observado no eletrocardiograma de superfície correlacionava-se com assincronia intraventricular em até 92% dos casos³⁴. Além disto, a utilização da toracotomia lateral esquerda minimamente invasiva^{35,36} nos casos de insucesso com a técnica transvenosa garantiu a estimulação ventricular lateral esquerda. Essa técnica pode ser superior a posições alternativas, como a grande veia cardíaca ou a tributária interventricular anterior³⁷, adotadas em grandes estudos de RC^{13,26,30}.

Resultados de estudos prévios^{38,39} sugerem que em pacientes com FA e bloqueios atrioventriculares avançados, a RC pode ser superior à estimulação ventricular direita isolada. Neste estudo, na análise univariada, a presença de FA associou-se a melhora funcional menos expressiva, quando comparada ao ritmo sinusal. No entanto, considerando o intervalo PR (200 ± 36ms) dos pacientes com ritmo sinusal, espera-se que a RC ofereça maior benefício hemodinâmico a esse grupo ao promover a ressincronização atrioventricular, além da inter e intraventricular oferecida aos pacientes com FA.

O não uso de amiodarona associou-se com melhor resposta clínica. Em pacientes com IC, este antiarrítmico é indicado no tratamento de FA crônica paroxística e principalmente para controle de arritmias ventriculares complexas⁴⁰. Deste modo, sua indicação no tratamento de IC está associada à presença de marcadores de gravidade⁴¹, o que explicaria a melhora funcional significativa nos pacientes para os quais a amiodarona não foi prescrita.

Ao alterar a seqüência de ativação miocárdica, o BRE induzido por estimulação ventricular direita prejudica o desempenho ventricular esquerdo agudamente e no seguimento tardio^{42,43}. Assim, a RC poderia evitar estes efeitos deletérios em pacientes com função ventricular já comprometida. Neste estudo, entretanto, os benefícios da RC em pacientes com BRE induzido foram inferiores aos dos pacientes com BRE espontâneo. Porém, o estudo não contou com um grupo controle de pacientes mantidos apenas com a estimulação ventricular direita para comparação. Assim, para conhecer o impacto da RC em pacientes com IC e indicação elétrica primária de estimulação ventricular direita, é necessário aguardar os resultados de ensaios clínicos randomizados como o estudo COMBAT⁴⁴, cujo desenho foi recentemente publicado.

À semelhança dos achados de Reuter³⁰, Días-Infante²⁹ e Gasparini²⁷, neste estudo a presença de CMD associou-se a maior resposta clínica à RC. O mecanismo de assincronia pode variar de acordo com

a cardiopatia de base⁴⁵. Na CMD, a assincronia ventricular esquerda é freqüentemente secundária ao BRE⁴⁵. No entanto, nos pacientes com Clsq. e CCH, a assincronia pode estar relacionada ao BRE espontâneo ou induzido e a alterações sequenciais da contração, secundárias à cicatrizes miocárdicas^{46,47}. Isso pode sugerir que a RC seja mais eficaz quando a assincronia é secundária primordialmente a atrasos de condução elétrica e menos efetiva diante de cicatrizes extensas.

Em contraste com o estudo de Días-Infante²⁹, no qual o DdVE ≥ 75 mm foi um preditor independente de ausência de resposta clínica à RC, no presente estudo o DdVE ≥ 70 mm foi indicativo de melhora clínica nos pacientes com CMD. Entretanto, Días-Infante²⁹ encontrou sensibilidade de 41% da DdVE em prever a ausência de resposta clínica, enquanto que neste estudo, a sensibilidade da DdVE para prever uma resposta clínica satisfatória foi de 60%. Deste modo,

na população em estudo, os pacientes que obtiveram maiores benefícios da TRC foram aqueles que apresentavam maior remodelamento miocárdico. Possivelmente, o efeito da TRC no remodelamento reverso e conseqüente melhora funcional exige um maior tempo de seguimento em pacientes com cardiopatia menos avançada.

Este estudo prospectivo observacional demonstrou melhora funcional significativa em pacientes com IC avançada submetidos a RC (90% de redução de pelo menos uma CF-NYHA) independente da cardiopatia de base. No entanto, a presença de CMD e DdVE ≥ 70 mm identificou prospectivamente os pacientes que mais se beneficiaram da RC. Estudos prospectivos que documentem a presença e o mecanismo de assincronia ventricular esquerda previamente a RC poderão auxiliar na sua indicação em pacientes com Cardiomiopatia chagásica e Cardiomiopatia Isquêmica.

Reblampa 78024-406

Martinelli Filho M, Baggio Jr. JM, Nishioka SAD, Pedrosa A, Torres GG, Escarião A, Siqueira SF, Crevelari E, Tamaki W, Costa R, Sosa E, Ramires JAF. Cardiac resynchronization in long-term follow up: analysis of clinical response predictors. *Reblampa* 2006; 19(1): 45-52.

ABSTRACT: Introduction: Cardiac resynchronization (CR) is an efficient therapy in patients with heart failure (HF), ventricular dysfunction and intraventricular block. However, 20 to 30% of those patients (pts) do not show clinical improvement. In addition, this fact justifies predictors of response search in a long-term follow up. **Aim:** To identify predictors of clinical improvement in a patient's cohort with left bundle branch block (LBBB) that underwent CR, in our institution. **Material and Method:** Among 460 pts submitted to CR in our Institute, we analyzed the prospective clinical and epidemiological features of 121 pts with HF and LBBB. Clinical improvement criteria were the reduction of at least two functional classes (NYHA-FC) along minimum follow-up of 6 month. Variables analyzed before and after CR were, NYHA-FC, gender, age, drugs, cardiomyopathy, left ventricle end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricle ejection fraction (LVEF) by ECHO. Spontaneous and induced LBBB has been compared. The following methods have been used for statistical analysis: chi-square test, Fisher exact test, Wilcoxon on test and Cox regression analysis. **Results:** It was observed reduction of 2 NYHA-FC in 36% of pts and 1 NYHA-FC reduction in 54% of pts (10% were unchanged). Sinus Rhythm ($p=0.023$), spontaneous LBBB ($p=0.035$), dilated cardiomyopathy (DC) ($p=0.03$), no use of amiodarone ($p=0.003$) and LVEDD ($p=0.044$) were associated to a significative reduction of NYHA-FC (invariable analysis). LVEDD and DC were independent predictors of clinical improvement (multivariable analysis). **Conclusions:** 1. Clinical improvement was better in pats with spontaneous LBBB when compared to the induced one (prior pacemaker and first implantation). 2. The LVEDD measures and DC discriminated subgroups of satisfactory clinical response (long term follow up) and were independent predictors of this behavior.

DESCRIPTORS: cardiac resynchronization, left bundle branch block, clinical response predictors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-25.
- 2 II Diretrizes para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79(Supl.4): 1-30.
- 3 Cleland JG, Khand A, Clark A. The hart failure epidemic: Exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22: 623-6.
- 4 American Heart Association: 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, American Heart Association 2000, pp 19-21, 31.
- 5 Rohde LE, Clausell N, Ribeiro JP, Goldraich L, Netto R, Dec GW, DiSalvo TG, Polanczyk CA. Health outcomes in decompensated congestive heart failure: a comparison of tertiary hospitals in Brazil and United States. *Int Journal of Cardiol* 2005; 102; 71-7.

- 6 Khand A, Gemmel I, Clark AI, Cleland JGF. Is the prognosis of heart failure improving? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2284-6.
- 7 Cleland JGF, Clark AL. Delivering the cumulative benefits of triple therapy to improve outcomes in heart failure: To many cooks will spoil the broth. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1234-7.
- 8 Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KI, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-7.
- 9 Shamim W, Francis DP, Yossufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999; 70: 171-8.
- 10 Hare JM. Cardiac-resynchronization therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1902-5.
- 11 Leclercq C, Hare JM. Ventricular Resynchronization. *Circulation* 2004; 109: 296-9.
- 12 Auricchio A, Abraham WT. Cardiac Resynchronization Therapy: Current State of the Art. *Circulation*. 2004; 109: 300-7.
- 13 Cazeau S, Lecerq C, Lavergne T, et al. Effects of Multisite Biventricular Pacing In Patients with Heart Failure And Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
- 14 Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac Resynchronization In Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
- 15 Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352(15): 1539-49.
- 16 Strickberger SA, Conti J, Daoud EG, et al. Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2005; 11: 2146-50.
- 17 Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000; 21: 1246-50.
- 18 Grimm W, Sharkova J, Funck R, Maisch B. How Many Patients with Dilated Cardiomyopathy May Potentially Benefit from Cardiac Resynchronization Therapy? *PACE* 2003; 26[Pt.II]: 155-7.
- 19 Erdogan A, Rueckleben S, Tillmanns HH, Waldecker B. Proportion of Candidates for Cardiac Resynchronization Therapy. *PACE* 2003; 26[Pt.II]: 152-4.
- 20 Ansalone G, Giannantoni P, Tambaiolo P, Laurent A, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J* 2001; 142: 881-96.
- 21 Sosin MD, Bhatia GS, Davis RC, Lip GYH. Heart failure – the importance of ethnicity. *Eur Journal of H Failure* 2004 (In Press).
- 22 Kass DA. Ventricular Resynchronization: Pathophysiology and Identification of Responders. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(suppl 2): S3-S13.
- 23 Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Biventricular Pacing in Heart Failure: Back to Basic in the Pathophysiology of Left Bundle Branch Block to Reduce the Number of Nonresponders. *Am J Cardiol* 2003; 91(suppl): 55F-61F.
- 24 Willerson JT, Kereiakes DJ. Cardiac Resynchronization Therapy. Helpful Now in Selected Patients with CHF. *Circulation*. 2004; 109: 308-9.
- 25 Rassi S, Barreto ACP, Porto CC, Pereira CR, Calaça BW, Rassi DC. Sobrevida e Fatores Prognósticos na Insuficiência Cardíaca Sistólica com Início Recente dos Sintomas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005; 84(4): 309-13.
- 26 Gras D, Leclercq C, Tang ASL, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure; the multicenter InSync study. *Eur Journal of Heart Failure* 2002; 4: 311-20.
- 27 Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Is the Outcome of Cardiac Resynchronization Therapy Related to the Underling Etiology? *PACE* 2003; 26 [Pt.II]: 175-80.
- 28 Malhoek SG, Bax JJ, Erven L, Bootsma M, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Comparison of Benefits from Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Ischemic Cardiomyopathy Versus Idiopathic Dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 860-3.
- 29 Dias-Infante E, Mont L, Leal J, et al. Predictors of Lack of Response to Resynchronization Therapy. *Am L Cardiol* 2005; 95: 1436-40.
- 30 Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J. Comparison of Characteristics in Responders Versus Nonresponders With Biventricular Pacing for Drug-Resistant Congestive Heart Failure. *Am Journal Cardiol* 2002; 89: 346-50.
- 31 Cleland JGF, Marang R. Trial design for heart failure studies. *Eur Heart Journal* 1999; 20: 1600-1.
- 32 Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G, Gastone Neri Serneri G. Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. *Eur Journal of Heart Failure* 2000; 2: 273-80.
- 33 Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung* 2002; 31: 262-70.
- 34 Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Reliability of QRS Duration and Morphology on Surface Electrocardiogram to Identify Ventricular Dyssynchrony in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 92: 341-4.
- 35 Navia J, Atik FA, Grimm RA, et al. Minimally Invasive

- Left Ventricular Epicardial Lead Placement: Surgical Techniques for Heart Failure Resynchronization Therapy. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1536-44.
- 36 Hayes DL, Wang PJ, Sackner-Bernstein J, Asirvatham SJ. Resynchronization and Defibrillation for Heart Failure. A Practical Approach. Rochester, Blackwell – Futura, 2004.
- 37 Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients. *Circulation* 2001; 104: 3026-9.
- 38 Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac Resynchronization in Patients With Congestive Heart Failure and Chronic Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1258-63.
- 39 Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-Term Benefits of Biventricular Pacing in Congestive Heart Failure: Results From the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111-8.
- 40 Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the Treatment of Chronic Heart Failure. 2005. *Eur Heart Journal* 26: 1115-40.
- 41 Wajngarten M, Grupi C, Bellotti GM, et al. Frequency and significance of cardiac rhythm disturbances in healthy elderly individuals. *J Electrocardiol* 1990; 23: 171-6.
- 42 Zile MR, Blaustein AS, Shimizu G, Gaasch WR. Right ventricular pacing reduces the rate of left ventricular relaxation and filling. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10(3): 702-9.
- 43 Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, Leung YL, Ho WY, Lau CP. Functional Abnormalities in Patients With Permanent Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1451-8.
- 44 Martinelli Filho M, Costa R, Siqueira SF, Ramires JAF. COMBAT- Convencional versus multisite pacing for brady arrhythmia therapy: Rationale of prospective randomized multicenter study. *Eur Journal of Heart Failure* 2005; 7: 219-24.
- 45 Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS, Mortensen PT. Sequential Versus Simultaneous Biventricular Resynchronization for Severe Heart Failure. Evaluation by Tissue Doppler Imaging. *Circulation* 2002; 106: 2078-84.
- 46 Patel AR, Lima C, Parro A, Arsenault M, Vannan MA, Padian NG. Echocardiographic Analysis of Regional and Global Left Ventricular Shape in Chagas'Cardiomyopathy. *Am Journal Cardiol* 1998; 82(2): 197-202.
- 47 Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, et al. Relation of Regional Sympathetic Denervation and Myocardial Perfusion Disturbance to Wall Motion Impairment in Chagas'Cardiomyopathy. *Am Journal Cardiol* 2000; 86(9): 975-81.