

DESFIBRILADOR, RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA, OU OS DOIS?

Carlos Kalil, MD, MS
Pablo Balbuena Nery, MD
Eduardo Bartholomay, MD, PhD.

Serviço de Eletrofisiologia

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Endereço para Correspondência:

Carlos Kalil. Serviço de Eletrofisiologia do Hospital São Lucas PUCRS.
Av. Ipiranga, nº 6690, 3º andar - Hemodinâmica. Bairro Jardim Botânico.
CEP 90610-000. Porto Alegre. Rio Grande do Sul. Brasil.
Telefone/Fax: + 55 51 3320 5094. E-mail: carlos.kalil@puccrs.br

INTRODUÇÃO

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) dispõe hoje de uma terapêutica medicamentosa efetiva, com importante impacto na sobrevida (1,2,3). Entretanto, a mortalidade persiste alta, em especial nos pacientes com disfunção ventricular severa (4,5). A morte súbita (MS) e a progressão da IC propriamente dita são as causas mais freqüentes de óbito nesta população (5). A utilização do cardioversor desfibrilador implantável (CDI) e a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) constituem grandes avanços nesta área. Ambas as terapêuticas demonstraram efetividade, de forma independente, na redução da mortalidade dos pacientes com IC e disfunção ventricular severa (6,7). A evolução tecnológica destes dispositivos é surpreendente e, atualmente, dispomos da possibilidade de implantar um aparelho com as funções de CDI e TRC associadas. Sendo assim, surge a dúvida de como devemos abordar esta população. Devemos indicar a estes pacientes um CDI, a TRC, ou os dois?

Nesta revisão, serão abordadas as evidências disponíveis para indicação do CDI e TRC isolados, ou em associação, independente do impacto econômico atribuído ao implante desses dispositivos.

CARDIOVERSOR-DESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

A fisiopatologia da MS envolve a interação entre um evento gerador de instabilidade elétrica com indução de taquicardia ventricular que degenera em fibrilação ventricular, em 80 a 85% dos casos (8). A maior causa de MS é a doença arterial coronariana, associada ou não a infarto do miocárdio, sendo responsável por aproximadamente 75% dos episódios (8).

Desde o primeiro relato de implante de um CDI em, 1980, o tratamento das taquiarritmias ventriculares sofreu grandes transformações (9). De início utilizado em pacientes sobreviventes de MS, o CDI passou a ser utilizado como terapia preventiva em pacientes de alto risco para eventos arritmicos.

Os estudos CIDS (*Canadian Implantable defibrillator study*) (10), AVID (*The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*) (11) e CASH (*The Cardiac Arrest Study Hamburg*) (12) foram conduzidos de modo simultâneo e avaliaram populações semelhantes com história de parada cardiorrespiratória revertida ou episódios de taquicardia ventricular hemodinamicamente instável. Os estudos comprovaram a redução de 30 % de mortalidade e o CDI tornou-se terapia de escolha para esse grupo de pacientes (13). A análise mais detalhada destes estudos permitiu identificar a fração de ejeção (FE)

reduzida (35%) e não a presença de arritmias, como o grande marcador de risco para MS (14).

Os primeiros estudos de prevenção primária foram realizados em pacientes com FE reduzida e inducibilidade de arritmias ventriculares no estudo eletrofisiológico (15,16). O estudo MADIT (*Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial*) foi o primeiro grande estudo em profilaxia primária e demonstrou redução da mortalidade de 54% nos pacientes isquêmicos que receberam CDI, em relação ao tratamento clínico (15). De novo, a FE reduzida foi o grande marcador de risco, enquanto o estudo eletrofisiológico demonstrou baixo poder como marcador prognóstico independente para arritmias ventriculares (15,16).

Baseado nos resultados do estudo MADIT, foi desenhado estudo MADIT II, utilizando exclusivamente a FE reduzida (30%) como critério de inclusão para tratamento por CDI ou tratamento farmacológico, em pacientes com infarto agudo do miocárdio há mais de 30 dias (17). Observou-se redução de 31% no risco de morte no grupo tratado com CDI, ampliando a indicação desse dispositivo.

Todas as informações, até 2004, baseavam-se em pacientes com doença isquêmica e disfunção ventricular. O estudo DEFINITIVE (*Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*) randomizou 448 pacientes com miocardiopatia dilatada não isquêmica, FE < 36%, e presença de extra-sístoles ventriculares freqüentes, ou taquicardia ventricular não-sustentada para tratamento com terapia médica otimizada (TMO) – diurético, inibidores da enzima de conversão, b-bloqueadores e espirolactona – e TMO + CDI (18). Após um seguimento médio de 29 meses, demonstrou uma tendência não significativa de diminuição de mortalidade por todas as causas ($p=0,08$) e uma redução dos episódios de MS ($p=0,006$) no grupo CDI. Posteriormente, foi publicado o estudo SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*), que apresentou maior poder estatístico para avaliar diferenças na mortalidade com CDI em pacientes não-isquêmicos, devido à inclusão de um número superior de pacientes (6). Este estudo randomizou 2521 pacientes com IC e classe funcional II ou III e FE \geq 35%, para TMO + placebo (847 pacientes), TMO + amiodarona (845 pacientes), ou TMO + CDI (829 pacientes). Foram incluídos 52% de pacientes portadores de miocardiopatia de origem isquêmica, 48% de origem não-isquêmica, e o objetivo primário avaliado foi mortalidade por todas as causas. Em um seguimento médio de 45,5 meses, a terapia com CDI resultou em redução de 23% (NNT=14) da mortalidade por todas as causas, com razão de chance (RC) 0,77 (intervalo de confiança 97,5%, 0,62–0,96) em comparação com a TCO. A amiodarona apresentou efeito nulo na mortalidade em relação ao placebo com RC 1,06 (intervalo de

confiança 97,5%: 0,86-1,30). A análise de subgrupo demonstrou um efeito semelhante na redução de mortalidade com CDI nas populações isquêmicas e não-isquêmicas. Os estudos de profilaxia primária de MS, utilizando CDI, estão sumarizados na tabela I.

Com a publicação dos estudos MADIT II e SCD-HeFT, o CDI passa a ocupar papel importante na profilaxia primária da MS em pacientes com IC e FE \geq 35%, independente da etiologia.

TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

O tratamento com CDI apresentou grande impacto na redução da mortalidade por MS nos pacientes com IC. Entretanto, o CDI pode apresentar menor benefício quando analisamos diferentes populações. No estudo MERIT-HF, enquanto 64% dos pacientes com IC classe II morreram por MS, a progressão IC foi responsável por 68% dos óbitos nos pacientes com IC classe IV (5).

A TRC foi desenvolvida visando a reverter os efeitos adversos da dissincronia cardíaca na função ventricular esquerda e na capacidade funcional dos pacientes com IC avançada e intervalo QRS alargado (\geq 120 ms) (19). O retardo eletromecânico, nesse cenário clínico, resulta em dissincronia atrioventricular, entre os ventrículos direito e esquerdo (dissincronia interventricular) e dissincronia na contração ventricular esquerda (dissincronia intraventricular). A última resulta mais frequentemente do bloqueio de ramo esquerdo, modificando o padrão de contração ventricular. Assim, ocorre prejuízo na função sistólica, redução do débito cardíaco, aumento do volume sistólico final, piora da regurgitação mitral e movimento anormal da parede septal (20).

Grande parte das informações disponíveis a respeito dos benefícios clínicos da TRC é fornecida por estudos clínicos. Os estudos MIRACLE (21), MUSTIC (22), CONTAK CD (23) demonstraram melhora da classe funcional da IC, da tolerância ao exercício (teste da caminhada de 6 minutos e pico de VO_2), redução da taxa de hospitalização por IC e melhora da qualidade de vida por meio do questionário de Minnessota, decorrente da TRC. No entanto, nenhum destes estudos demonstrou diminuição da mortalidade com a TRC, embora não apresentassem um desenho estatístico com poder para avaliar este desfecho.

Existem alguns limitantes a serem discutidos em relação à TRC. O primeiro diz respeito à técnica do procedimento, que apresenta taxa de insucesso no implante do eletrodo ventricular esquerdo de 8 a 13 %, decorrente de variações anatômicas (24). Ainda, devemos reconhecer que, mesmo após um procedimento tecnicamente efetivo, cerca de 30% dos pacientes pode não apresentar melhora clínica (21,22,23). Este fato possivelmente é decorrente da limitação dos critérios de seleção atuais. O achado eletrocardiográfico do complexo QRS alargado é sugestivo de dissincronia; entretanto, é provável que não possa ser utilizado como preditor isolado de resposta à TRC (25).

O estudo CARE-HF (*Cardiac Resynchronization – Heart Failure*) foi o primeiro desenhado com objetivo de testar a hipótese de que a TRC isolada melhora a sobrevida na IC (7). Foram alocados pacientes com IC classe III e IV, FE \geq 35%, intervalo QRS \geq 120ms, associados a critérios de dissincronia ventricular (exigidos para intervalos QRS entre 120 e 149 ms). Os pacientes foram randomizados para TMO 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 $>$ 40ms, ou atraso na ativação da parede pósterolateral do ventrículo esquerdo. Durante o seguimento médio de 29,4 meses de 813 pacientes, demonstrou-se 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 importante diferença entre o estudo CARE-HF, em relação aos estudos anteriores, está no seu critério de seleção. A exigência de critérios de dissincronia cardíaca confirmados pelo ecocardiograma em pacientes com intervalo do complexo QRS entre 120 e 149ms, possivelmente diminuiu o número de pacientes que não responderam à TRC.

CDI, TRC OU AMBOS?

Após a publicação dos estudos SCD-HeFT e CARE-HF, ocorreu importante incremento do número de pacientes com indicação de terapia elétrica utilizando estes dispositivos (6,7). Tais estudos

incluíram, em sua amostra, pacientes com características semelhantes, exceto, de modo óbvio, a necessidade de dissincronia ventricular para TRC. No entanto, respectivamente, 50% e 41% dos pacientes incluídos nos estudos MADIT II e SCD-HeFT possuíam intervalos QRS \geq 120ms e ambos demonstraram maior benefício do CDI nesses subgrupos. Assim, responder a pergunta de quando devemos indicar um CDI isolado a pacientes com IC é simples: na presença de IC classe II-III, FE \geq 35% e ausência de complexo QRS alargado. Essa indicação pode ser estendida aos pacientes em classe funcional I, FE \geq 30% e infarto do miocárdio prévio (17). Entretanto, existem cenários clínicos onde podem surgir dúvidas, como:

Devemos sempre associar um CDI aos pacientes com indicação para TRC?

Devemos sempre associar a TRC aos pacientes com indicação de CDI quando houver a presença de dissincronia ventricular?

Até o momento, não existem estudos desenhados especificamente para responder estas questões. O estudo COMPANION (*Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure trial*) randomizou 1520 pacientes com IC classe III e IV, FE \geq 35% e intervalo QRS \geq 120ms para TMO isolada, ou em associação com TRC, ou associada a TRC+CDI (24). O objetivo primário foi avaliar a diferença em relação ao desfecho combinado de morte por todas as causas e número de internações hospitalares, e o desfecho secundário foi morte por todas as causas. Comparados à TMO, os grupos de TRC isolada e TRC+CDI demonstraram diminuição no 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% ($p=0,003$) na mortalidade no grupo TRC+CDI em relação a TMO, enquanto o grupo de TRC isolada mostrou uma tendência não significativa para o mesmo desfecho, com redução de 24% ($p=0,059$), em relação à TMO. Não houve diferença em relação ao desfecho 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. 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 no estudo COMPANION em relação ao CARE-HF (7,24). Desta forma, apesar de o estudo COMPANION ser o único que comparou TRC isolada com TRC+CDI, o mesmo não serve para responder de forma definitiva se existe vantagem nesta associação, pois não possui poder estatístico para detectar tal diferença.

A avaliação da classe funcional da IC pode, de maneira eventual, tornar-se um aspecto importante. Enquanto o estudo SCD-HeFT randomizou pacientes com IC classe II e III, o estudo CARE-HF incluiu pacientes com IC classes III e IV. No SCD-HeFT, a maioria dos pacientes (70%) apresentava a classe funcional II. Na análise de subgrupos, mesmo pacientes de suas limitações, os pacientes da classe funcional II apresentaram melhores resultados com o implante do CDI. Desta forma, para os pacientes com FE \geq 35% e IC classe II, não existe evidência de redução de mortalidade com a TRC até o momento, e acreditamos não existir conflito na indicação do CDI isolado, independente do intervalo QRS observado no eletrocardiograma. Por outro lado, em pacientes com IC classe IV, FE \geq 35% e critérios de dissincronia, parece prudente indicar a TRC isolada devido à falta de evidência de benefício do CDI nessa população. Ainda sabemos que a progressão da disfunção ventricular é a causa mais frequente de morte nessa população, tornando este julgamento menos controverso (5). No entanto, a grande variabilidade da classe funcional da IC dificulta a escolha deste critério na preceito do dispositivo específico. Além disso, mais de 90% da amostra dos pacientes arrolados no estudo CARE-HF apresentavam-se em classe funcional III (7). As características basais da população dos estudos CARE-HF, SCD-HeFT e COMPANION estão resumidas na tabela II.

Outro fator que merece destaque são as conseqüências da estimulação cardíaca artificial. Sabe-se que a TRC aumenta de forma sustentada o valor absoluto da FE em 2% a 10% em pacientes com dissincronia ventricular (20-22). Sabendo-se que apenas os pacientes com FE \geq 35% apresentam benefício comprovado com implante profilático de um CDI, como ficaria um paciente com IC classe II, FE 30% – paciente com critérios de inclusão do SCD-HeFT, por exemplo – e dissincronia ventricular, que foi submetido a TRC com melhora da FE para 40%. Este paciente já não estaria mais no grupo com indicação para profilaxia primária com CDI e ainda não sabemos qual o benefício do CDI nesta população específica. Por outro lado, parece evidente que, ao implantarmos um CDI em um paciente com IC e FE reduzida,

devamos evitar o uso da função marcapasso do CDI, por meio da programação adequada e do cuidado no uso de drogas cronotrópicas negativas. A estimulação artificial do eletrodo, a partir do ápice do ventrículo direito, pode gerar a mesma dissincronia causada por um bloqueio de ramo esquerdo (26). O uso excessivo da função de marcapasso no grupo CDI foi uma das justificativas apresentadas pelos autores do estudo MADIT II, para a não melhora da sobrevida nos primeiros 9 meses de seguimento e maior número de internações por IC no grupo CDI em relação a TMO (17).

CONCLUSÃO

Observando os dados disponíveis, podemos concluir que o tratamento da insuficiência cardíaca obteve avanço importante nos últimos 5 anos, em relação ao uso do CDI e da TRC isolados. No entanto, o conhecimento disponível relativo à associação destas duas formas de terapia é escassa. Desta forma, devemos individualizar o indicativo de um CDI associado à TRC utilizando as evidências disponíveis, enquanto aguardamos os resultados dos próximos estudos em relação a este tema.

Tabela I: Estudos clínicos de prevenção primária de morte súbita utilizando CDI.

Estudo	Inclusão	N	FE média (%)	Tratamento	Seguimento (meses)	Resultado
MADIT	Pos-AM, TVNS, FE <35%, IC classe I, II, TV indúvel resist, procanomida	199	27	CDI ou agentes antiarrítmicos 80% amiodarone	27	Diminuição da mortalidade... (54%) com CDI
MUSTT	FE >40% e DAC, NYHA III, TVNS ou TVS indúvel no EEF	704	30	CDI em pacientes com TV sem resposta a procanomida	39	Redução mortalidade (55%) com CDI
MADIT II	Pos-AM, FE >30%, >10 ESVs ou paroxismas	123	23	CDI ou tratamento clínico	20	Redução da mortalidade (31%) com CDI
SCD-HeFT	IC classe III, FE >35%	252	25	CDI ou amiodarone ou placebo	45	Redução mortalidade (23%) no grupo CDI. Mortalidade amiodarone > placebo

ESV: Extra-sístoles ventriculares; EEF: Estudo eletrofisiológico; DAC: Doença arterial coronariana; IAM: Infarto agudo do miocárdio; TVS: Taquicardia ventricular sustentada; TVNS: Taquicardia ventricular não-sustentada; CDI: Cardioversor-desfibrilador implantável; FE: Fração de ejeção ventricular esquerda.

TABELA II: Características basais dos pacientes randomizados para os estudos COMPANION, CARE-HF E SCD-HeFT.

	COMPANION			CARE-HF		SCD-HeFT		
	TCO	TCO + TRC	TCO + TRC-CDI	TCO isolada	TCO + TRC	Amiodarona	Placebo	CDI
n	308	617	695	404	469	845	847	829
Idade	68	67	66	66	67	66,4	69,7	69,1
Homens (%)	69	67	67	73	74	76	77	77
FE (%)	22	28	22	25	29	25	25	24
NYHA I	-	-	-	-	-	71	70	69
NYHA II	82	87	86	93	94	29	30	31
NYHA IV	18	13	14	7	6	-	-	-
QRS (ms)	168	160	160	160	160	< 120ms (59%); ≥120ms (41%)		
BRE	70	69	73	?	?	?		
MCD (%)	41	46	45	48	43	48		
MCI (%)	59	54	55	36	40	52		
Seguimento médio	14,8 meses	16,5 meses	16,0 meses	29 meses		45,5 meses		

TCO: Terapia clínica otimizada; TRC: Terapia de ressincronização cardíaca; CDI: Cardioversor-desfibrilador implantável; FE: Fração de

ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: Classe funcional de IC da *New York Heart Association*; BRE: Bloqueio de ramo esquerdo; MCD: Miocardiopatia dilatada; MCI: miocardiopatia isquêmica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial *Lancet* 2001; 357: 1385–1390.
2. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé L, et al, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
3. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
4. Packer M, Fowler M, Roecker E, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194–2187.
5. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
6. Bardy G, Lee K, Mark D, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure: the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *N Engl J Med* 2005;352:225–237
7. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure – for the Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
8. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001:890-931.
9. Mirowski M, Reid P, Mower M, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303:322-324.
10. Connolly S, Gent M, Roberts R, et al. Canadian Implantable defibrillator study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
11. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576–1583
12. Kuck K, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748–754.
13. Moss A, Hall W, Cannon D, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
14. Connolly S, Hallstrom A, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J* 2000; 21: 2071-2078
15. Moss A, Hall W, Cannon D, et al. Improved survival with an

implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940

16. Buxton A, Lee K, Fisher J, et al. The Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882–1890

17. Moss A, Zereba W, Hall W, et al. The second Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial (MADIT II). Prophylactic Implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.

18. Kadish A, Dyer A, Daubert J, et al. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.

19. Gregoratos G, Abrams J, Epstein A, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Device –summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1703-1719.

20. Sogaard P, Egeblad H, Kim W, 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;40:723–730.

21. Abraham W, Fisher W, Smith A, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853.

22. Cazeau S, Leclercq 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: 873-880.

23. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-2033.

24. Bristow M. R., Saxon L. A., Boehmer J. et al., the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-2150.

25. Doshi R. Optimizing Resynchronization Therapy: Can we increase the number of true responders? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:S48-S51.

26. Ellenbogen K, Thames M, Mohanty P. New insights into pacemaker syndrome gained from hemodynamic, humoral and vascular responses during ventriculo-atrial pacing. *Am J Cardiol* 1990;65:53-59.