



INDICAÇÕES DE TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

Marcela da Cunha Sales, Leonardo Dornelles Souza, José Dario Frota Filho, Leandro Ioschpe Zimerman, Mauro Ricardo Nunes Pontes, Fernando Antônio Lucchese

Endereço para correspondência:
Rua Annes Dias 285 - Centro Médico do Hospital São Francisco
Cep:90020-090

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença progressiva, causada por disfunção ventricular, que leva à queda da tolerância ao exercício, piora da qualidade e redução da expectativa de vida¹. Os avanços no tratamento das diferentes cardiopatias e o conseqüente aumento na sobrevida e na longevidade dos pacientes têm aumentado de modo significativo a prevalência da insuficiência cardíaca².

Hoje, nos Estados Unidos, existem aproximadamente 5 milhões de pacientes com IC³ e, no Brasil, ocorrem, de maneira estimada, 250 mil casos novos por ano⁴. Apesar dos avanços no tratamento clínico, a insuficiência cardíaca permanece tendo significativa morbimortalidade, sendo que a mortalidade anual chega a atingir 60% nos pacientes em Classe Funcional IV⁵.

Pacientes em fases menos avançadas de IC apresentam predominantemente morte súbita por arritmia ventricular, e aqueles com doença mais avançada morrem por falência cardíaca progressiva. Não é, porém, desprezível a proporção destes pacientes que apresentam morte súbita⁶.

A progressão da doença com frequência leva a alterações da condução elétrica intracárdica, evoluindo com distúrbios de condução atrioventriculares, intraventriculares ou mesmo interventriculares. Esses retardos de condução ventricular têm sido considerados secundários à dilatação cardíaca e levam à piora do prognóstico⁷.

O tratamento farmacológico da IC não modifica os referidos distúrbios de condução, que seguirão afetando a eficiência da contração miocárdica mesmo após a otimização do tratamento clínico. Por esta razão, foi proposta a chamada ressinchronização cardíaca como terapia adjuvante nos pacientes com IC e distúrbios da condução⁸.

A terapia de ressinchronização cardíaca (TRC) objetiva oferecer melhora hemodinâmica, melhora na qualidade de vida, na capacidade de exercício e na sobrevida dos pacientes com IC^{9,10}.

DISSINCRONIA VENTRICULAR

Alterações estruturais que ocorrem na IC, como a alteração da matriz de colágeno do miocárdio, remodelamento adverso e disfunção ventricular, prejudicam a condução elétrica e a função mecânica. Em 27-53% dos pacientes ocorrem atrasos na condução AV, intra ou interventricular¹¹, que aparecem no eletrocardiograma, como alargamento do QRS (> 120ms) e bloqueio de ramo esquerdo¹².

Esses distúrbios de condução elétrica levam a anormalidades regionais de contração, o que aumenta o trabalho e a tensão parietal, comprometendo a mecânica ventricular¹². De maneira

típica, ocorre contração precoce do septo e mais tardia da parede lateral do VE¹³.

Esta ativação ventricular retardada e não homogênea gera uma série de efeitos hemodinâmicos negativos. Esses efeitos incluem: (1) aumento no tempo de contração isovolumétrico; (2) atraso no fechamento da válvula aórtica e conseqüente redução no tempo de enchimento diastólico; (3) contração assincrona, com redução do débito cardíaco; (4) aumento do volume sistólico final e do estresse parietal; (5) dissincronia AV, com piora da regurgitação mitral; (6) piora adicional da dissincronia ventricular, pois o VD não é afetado por esses eventos^{10,14-21}. Essa dissincronia mecânica desperdiça até 20% do trabalho cardíaco^{15,22}.

Alterações moleculares regionais podem ser geradas pela dissincronia^{23,24}. Foi demonstrada alteração da expressão regional de quinases de estresse celular (MAP Kinase p38) e proteínas ligadas ao metabolismo do cálcio (fosfolambam, SERCA 2)^{25,26}. As complexas interações entre disfunção mecânica, alterações de fluxo sanguíneo e metabolismo regional, bem como alterações na expressão miocárdica de genes e proteínas, levam a desarranjo da matriz extracelular e de elementos contráteis e não contráteis, estimulando o processo de remodelamento ventricular adverso²⁴.

Portanto, a dissincronia ventricular contribui, do ponto de vista fisiopatológico, para a progressão da IC²⁷. Essa noção é consistente com o achado de que BRE é um marcador independente de risco de mortalidade nos pacientes com IC²⁸⁻³¹.

BENEFÍCIOS DA RESSINCRONIZAÇÃO VENTRICULAR

As primeiras tentativas de obter ressinchronização cardíaca envolveram a colocação de eletrodos no átrio e ventrículo direito para restaurar a sincronia AV, ou seja, marcapasso dupla câmara AV à direita com intervalo AV otimizado^{32,33}.

Os resultados a longo prazo não foram animadores^{13,34,35}. Foi demonstrada até mesmo deterioração sintomática, causada por perda adicional de sincronia ventricular³⁶. Os resultados foram similares com os eletrodos colocados no ápice ou no septo ventricular direito^{37,38}, embora existam evidências de que estimulação na via de saída do VD possa determinar preservação da contração ventricular síncrona, com melhora perfusional e aumento da fração de ejeção³⁹.

No estudo DAVID ("Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator"), pacientes com indicação de CDI (Cardioversor-Desfibrilador Implantável), mas sem indicação de marcapasso, foram randomizados para receber dispositivos com possibilidade de marcapasso ventricular de "backup" ou marcapasso dupla câmara com resposta de frequência. Os pacientes do segundo grupo tiveram mais hospitalizações por IC e tendência à maior mortalidade⁴⁰.

No marcapasso dupla câmara convencional, eletrodos são

colocados no átrio direito e no ventrículo direito. Na TRC, um eletrodo adicional é colocado na parede livre do VE (póstero-lateral), de forma que os ventrículos possam ser ativados de modo simultâneo, com intervalo AV ajustável e com sincronismo inter e intraventricular (Marcapasso bi-ventricular com ativação atrial sincronizada) ^{13,41}.

A ressincronização cardíaca pode ser obtida por meio de implante percutâneo transvenoso do eletrodo, de preferência em ramo do seio coronário ^{44,46}. Os melhores resultados foram obtidos com o eletrodo posicionado junto à parede médiolateral do VE ⁴⁵. No entanto, o procedimento de implante percutâneo do eletrodo no seio coronário é tecnicamente difícil, e tem uma taxa de sucesso de 85%, além do risco de exposição prolongada à radiação, bem como dissecação ou perfuração do seio coronário. Essas complicações ocorrem em mais ou menos 1 a 2 % dos pacientes ^{14,47}. Naqueles em que há impossibilidade técnica de implantar o eletrodo no seio coronário, ou em pacientes que serão submetidos à toracotomia, é factível e seguro considerar o implante epicárdico do eletrodo no VE ^{13,42,43,48}.

São múltiplos os efeitos eletromecânicos da ressincronização cardíaca. A excitação mais precoce da parede lateral por meio de um eletrodo no VE permite despolarização ventricular mais rápida, resultando em contração mais sincrônica de todas as regiões ventriculares. Além disso, a TRC corrige atrasos de condução atrioventricular e interventricular, permitindo sincronia AV otimizada e melhorando o enchimento ventricular. Ocorre ainda redução da regurgitação mitral ^{20,37,49-53}, aumento do tempo disponível para a perfusão do miocárdio ⁴¹, melhora da geometria ventricular com redução dos volumes ventriculares (volume sistólico final e volume diastólico final) e da massa do VE ⁵⁴.

Quando combinados, esses efeitos mecânicos levam à reversão do remodelamento adverso e melhora global da função de bomba do coração ²⁴, influenciando de maneira positiva na progressão da doença ⁵⁴.

Um dado importante revela que a TRC permite essa melhora sem causar aumento do consumo de oxigênio do miocárdio ⁵⁵. Isso é obtido apenas melhorando a eficiência cardíaca, recrutando regiões que, pela dissincronia, tinham seu trabalho desperdiçado do ponto de vista de contração efetiva ⁵⁶.

ESTUDOS CLÍNICOS

Uma série de estudos clínicos tem sido desenhada e conduzida com objetivo de analisar os efeitos benéficos da TRC nos pacientes com IC e retardo de condução ventricular. Os critérios de inclusão dos pacientes nesses estudos incluem³: (1) IC sintomática por disfunção sistólica (FE < 35%, Classe Funcional NYHA III-IV), mesmo com tratamento otimizado (inibidores da ECA, diuréticos, betabloqueadores e espirolactona quando indicado); (2) Ritmo sinusal; (3) Duração do QRS > 120ms e/ou bloqueio de ramo esquerdo e/ou evidência de dissincronia ao ecocardiograma; (4) Dilatação ventricular – diâmetro diastólico > 55mm ou > 30mm/m².

Os efeitos clínicos da TRC foram de início avaliados em estudos não controlados, nos quais foram detectados efeitos benéficos em variáveis hemodinâmicas. Subseqüentemente, foram desenhados estudos multicêntricos randomizados, com grupos paralelos ou "crossover", para avaliar benefícios clínicos da TRC em pacientes com ou sem indicação de cardiodesfibrilador implantável (CDI). Esses estudos demonstraram de maneira uniforme melhora sintomática induzida pela TRC. Houve melhora da classe funcional NYHA de 0,5 a 0,8 pontos ^{42,43,50,57,61,62}, aumento médio de 20% na distância percorrida no teste de caminhada de 6

minutos ^{43,50,61,62}, e melhora na capacidade de exercício no teste cardiopulmonar ^{43,57}. Houve melhora nos escores de qualidade de vida em todos os estudos, e esses benefícios se mantiveram no seguimento tardio, em 1 a 2 anos ^{59,60}.

Também foi demonstrada melhora significativa em parâmetros estruturais e funcionais, com redução de diâmetros ventriculares de ~15% e aumento da fração de ejeção de 3 a 6% ^{59,69}.

Embora os desfechos de interesse nesses estudos fossem melhora sintomática e capacidade funcional, eles já demonstraram também clara tendência de redução de internações por piora da IC e do número de dias de internação, nos pacientes dos grupos tratados ^{42,43,63}.

Os estudos clínicos subseqüentes foram planejados para avaliar os efeitos da TRC na morbimortalidade. O estudo COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Chronic Heart Failure*) foi um estudo multicêntrico, randomizado, controlado, desenhado para comparar terapia farmacológica ótima isolada com terapia farmacológica em combinação com TRC, com ou sem CDI. O estudo foi interrompido precocemente, após 1520 pacientes serem randomizados, e houve significativa redução do risco relativo (RRR) de morte e internação por piora da IC, e tendência à redução de mortalidade global, que não atingiu significância estatística no grupo TRC (RRR 24%, p=0,059), mas sim no grupo TRC + CDI (RRR 36%, p=0,003) ^{63,64}. O estudo CARE-HF (*Cardiac resynchronization in Heart Failure*) randomizou 813 pacientes para TRC ou controle, com seguimento médio de 29 meses. Pela primeira vez, foi adicionada, como critério de inclusão, a presença de dissincronia ao ecocardiograma. O estudo avaliou o efeito da TRC em um desfecho composto de mortalidade global + hospitalizações, e mostrou que 159 pacientes atingiram o desfecho primário no grupo TRC, contra 224, no grupo controle (p<0,001). O desfecho secundário de mortalidade global também foi reduzido de modo significativo no grupo TRC (82 contra 120 pacientes, p=0,002) ⁶⁹.

A primeira metaanálise realizada, somando informações de quatro estudos (CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE e MUSTIC), analisou dados de mais de 1600 pacientes. Esse estudo demonstrou que a TRC reduziu significativamente a mortalidade por IC em 51%, e as hospitalizações em 29%. Não houve redução de modo expressivo na mortalidade global ou na mortalidade por outras causas ⁶⁵.

Entretanto, outra metaanálise foi feita, somando, aos quatro estudos citados, pacientes do estudo COMPANION. Com os dados dos cinco estudos, foi demonstrada significativa redução da mortalidade global, com uma razão de chances (*odds ratio* - OR) de 0,74 (IC95 0,66-0,97) ⁶⁶.

Uma terceira metaanálise foi publicada, incluindo os dados do estudo CARE-HF, com o objetivo de comparar o efeito da TRC nas diferentes causas de morte (morte súbita por arritmia ventricular e por piora da IC). Esse estudo demonstrou redução significativa da mortalidade global no grupo TRC, com *Odds Ratio* de 0,71 (IC95 0,57-0,88). Também mostrou redução de magnitude semelhante na mortalidade por piora da IC, e demonstrou efeito nulo da TRC na incidência de morte súbita ⁶⁷.

A última metaanálise, há pouco publicada ⁶⁸, teve como objetivo avaliar eficácia, efetividade e segurança da TRC. Os pacientes dos grupos tratados mostraram melhora da fração de ejeção (3%), dos escores de qualidade de vida e da classe funcional (59%). Também foram demonstrados decréscimo de hospitalizações da ordem de 37% (IC95 7-57%) e redução da mortalidade global de 22% (IC95 9-33%), esta baseada quase totalmente na redução de mortalidade por piora da IC, sem efeito

na incidência de morte súbita.

A magnitude de redução da mortalidade com TRC se mantém (e até melhora) com o aumento do tempo de seguimento. Assim, o número de ressincronizadores implantados para prevenir uma morte (*Number Needed to Treat* – NNT) foi de 29 pacientes, no seguimento de seis meses, 13 no seguimento de dois anos, e nove pacientes no seguimento de três anos ⁶⁸.

RESPOSTA AO TRATAMENTO COM TRC

Análise dos estudos clínicos mostra que até 30% dos pacientes ressincronizados não tiveram benefício, mas há grande variação entre os estudos³. Isto ocorre por que ainda não existe consenso sobre os critérios de resposta clínica após ressincronização. Autores têm usado critérios diversos:

- Redução de > 10% no volume sistólico final do VE ⁷³;
- Melhora da fração de ejeção > 25% do basal ⁷⁴;
- Melhora da classe funcional (NYHA)⁷⁵;
- Redução da duração do QRS ¹¹.

A duração do QRS vem sendo usada como marcador de dissincronia eletromecânica, mas não foi demonstrada sua capacidade de prever resposta clínica³. Recentemente, o estudo RethinQ ^{77a} randomizou 172 pacientes com dissincronia demonstrada ao ecocardiograma (mas com QRS estreito - <130 mseg) para TRC ou controle, objetivando avaliar a melhora funcional desses pacientes ao teste de esforço cardiopulmonar. Não foi demonstrada melhora objetiva na capacidade funcional, nos escores de qualidade de vida ou na mortalidade^{77a}.

Já o grau de dissincronia mecânica real (que não necessariamente guarda relação direta com o grau de alargamento do QRS) é preditor confiável de resposta clínica ¹³, e pode ser avaliada por eco-doppler tecidual ⁷⁴ e ressonância nuclear magnética ⁷⁶, entre outras técnicas.

De forma geral, têm sido observados alguns fatores que costumam estar presentes nos pacientes que não respondem à TRC (“*nonresponders*”), como a história de infarto prévio, débito cardíaco basal baixo, ausência de regurgitação mitral significativa, e QRS <130mseg ^{77, 77a}.

Várias outras questões sobre o uso da ressincronização permanecem em aberto ^{13,78}. Diversos estudos clínicos estão em andamento, com o objetivo de responder a essas questões. Elas incluem:

- Quais são os melhores preditores de resposta clínica favorável?
- Pacientes com Fibrilação Atrial têm benefício clínico com TRC?
- Pacientes com BRD se beneficiam da mesma forma que os pacientes com BRE?
- Qual o melhor sítio de estimulação do VE?
- Critérios de seleção por dissincronia elétrica (ECG) ou mecânica (Ecocardiograma)?
- Paciente com MP prévio e IC, deve ter “upgrade” para TRC?
- Estimulação isolada do VE é tão benéfica quanto marcapasso biventricular?
- Ressincronização pode ter papel preventivo em estágios mais precoces da IC (prevenindo remodelamento adverso)?

INDICAÇÕES DE RESINCRONIZAÇÃO CARDÍACA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

CLASSE I – Evidência conclusiva ou consenso geral de que é útil, seguro e eficaz

1. $FE \leq 35\%$, Sinusal, ICC NYHA III-IV com tratamento ótimo, QRS >150 mseg (ou QRS > 120mseg com dissincronismo no ecocardiograma ou ressonância magnética). (Nível de Evidência A).

*Diretriz Européia 2007⁷⁸– inclui TRC + CDI em pacientes com indicação Classe I para CDI e previsão de sobrevida maior de 1 ano. (Nível de Evidência B).

*HFSa 2006⁸¹ – inclui ICC Classe IV (Nível de Evidência B).

CLASSE IIa – Evidências conflitantes, mas a maioria aprova a segurança e eficácia

1. $FE \leq 35\%$, Sinusal, ICC NYHA III-IV com tratamento ótimo, Dilatação Ventricular (Diâmetro Diastólico >55 mm), dependente ou com indicação de marcapasso, QRS >150 mseg (ou QRS > 120mseg com dissincronismo no ecocardiograma ou ressonância magnética). (Nível de Evidência B).

2. $FE \leq 35\%$, ICC NYHA III-IV com tratamento ótimo, Fibrilação Atrial Permanente, com QRS >150 mseg (ou dissincronismo no ecocardiograma ou ressonância magnética) ou indicação de Ablação da Fibrilação Atrial. (Nível de Evidência C).

CLASSE IIb – Evidências conflitantes, segurança/eficácia menos estabelecida

1. $FE \leq 35\%$, Sinusal, ICC NYHA III-IV com tratamento ótimo, QRS < 120mseg com dissincronismo no ecocardiograma ou ressonância magnética). (Nível de Evidência C).

2. $FE \leq 35\%$, ICC NYHA III-IV com tratamento ótimo, com indicação de marcapasso com estimulação ventricular imprescindível. (Nível de Evidência C).

CLASSE III – Evidência conclusiva ou consenso de que não há eficácia, pode haver dano

1. *Miocardiopatia Dilatada com ICC, com tratamento não otimizado, ou com boa resposta clínica, independente do distúrbio de condução.* (Nível de Evidência A).

CONCLUSÃO

A Terapia de Ressincronização Cardíaca oferece nova e eficaz abordagem terapêutica no tratamento de pacientes com IC sintomática, com BRE e dissincronia mecânica. Estudos clínicos mostraram eficácia, segurança e melhora significativa de sintomas, capacidade de exercício e múltiplos índices de progressão da doença. Além disso, tem sido demonstrado efeito benéfico na redução de internações e melhora da sobrevida. Assim, essa abordagem deverá ser rotineiramente oferecida aos pacientes elegíveis. Restam ainda algumas questões a serem respondidas, incluindo como prever dissincronia mecânica e definir resposta ao tratamento, bem como avaliar custo-efetividade dessa terapia. Estudos clínicos em andamento deverão responder a estas questões, ampliando o benefício da ressincronização cardíaca.

RESUMO

São fortes as evidências que suportam o uso da ressincronização como tratamento para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) moderada a severa por disfunção sistólica e dissincronia ventricular. Resultados de estudos hemodinâmicos, coortes observacionais e ensaios clínicos randomizados têm demonstrado, de forma consistente, melhora na qualidade de vida, classe funcional e capacidade de exercício em pacientes em classe III-IV da New York Heart Association (NYHA) alocados para receber ressincronização. Nestes pacientes também ocorreu melhora estrutural e funcional, com redução concomitante do risco de

progressão da doença.

Estudos mais recentes demonstram efeito benéfico da ressincronização cardíaca em desfechos clínicos significativos, como mortalidade cardiovascular e global. Baseadas nestes estudos, as últimas diretrizes nacionais e internacionais incluíram a ressincronização cardíaca como indicação Classe I em pacientes elegíveis.

O presente trabalho revisa os mecanismos de ressincronização bem como seus benefícios clínicos, como base para discussão das indicações de ressincronização baseadas em evidências.

Referências Bibliográficas

1. Pereira Barreto AC, Bocchi EA. *Insuficiência Cardíaca* 2003. Ed. Segmento, São Paulo, 2003.

2. Erikson H, Svardsudd K, Larsson B, et al. Risk factors for heart failure in general population: study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989;10:647-56.

3. Saxon LA, Ellenbogen KA. Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *Circulation* 2003;108:1044-48.

4. DATASUS, Ministério da Saúde, Brasil. Óbitos de residentes – Brasil, período 1995. Sistema de informações sobre mortalidade (SIM) 1998.

5. The CONSENSUS Study Group – Effect of Enalapril on mortality in severe heart failure. Results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Study. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.

6. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in heart failure (MERIT-HF). *LANCET* 1999;353:2001-07.

7. Aaronson KD, Schwartz S, Chem TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred to cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-7.

8. Lattuca JJ, Cohen TJ, Mower MM. Bi-V pacing to improve cardiac hemodynamics (abstract). *Clin Res* 1990;38:982A.

9. Ansalone G, Trambaiolo P, Giorda GP, et al. Multisite stimulation in refractory HF. *G Ital Cardiol* 1999;29:451-9.

10. Naccarelli GV, Luck JC, Wolbrette DL, et al. Pacing therapy for CHF: is it ready for prime time? *Curr Opin Cardiol* 1999;14(1):1-3.

11. Boriani G, Biffi M, Martignani C, et al. Cardiac resynchronization by pacing: an electrical treatment of heart failure. *Int J Cardiol* 2004;94:151-61

12. Tavazzi L. Ventricular pacing: a promising new strategy in heart failure; for whom? *Eur Heart J* 2000;21:1211-14

13. Khaykin Y, Saad EB, Wilkoff BL. Pacing in heart failure: the benefit of resynchronization. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003;70:841-64.

14. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles

and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:194-201.

15. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1999;79:845-53.

16. Wyndham CR, Smith T, Meeran MK, et al. Epicardial activation in patients with left bundle branch block. *Circulation* 1980;61:696-703.

17. Takeshita A, Basta LL, Kioschos JM. Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance. *Am J Med* 1974;56:251-55.

18. Bramlet DA, Morris KG, Coleman RE, et al. Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation* 1983;67:1059-65.

19. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, et al. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:281-88.

20. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and AV delay on acute systolic function of paced patients with heart failure. The Pacing Therapies for Congestive HF Study Group. *Circulation* 1999;99:2993-3001.

21. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171-8.

22. Littmann L, Symanski JD. Hemodynamic implication of left bundle branch block. *J Electrocardiol* 2000;33(s.):115-21.

23. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation* 2003;108:929-32.

24. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art. Cost versus benefit. *Circulation* 2004;109:300-07.

25. Kajstura J, Zhang X, Szoke E, et al. The cellular basis of pacing-induced dilated cardiomyopathy: myocyte cell loss and myocyte cellular reactive hypertrophy. *Circulation* 1995;92:2306-17.

26. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:999-1008.

27. Leclercq C, Hare JM. Ventricular resynchronization:

current state of the art. *Circulation* 2004;109:296-99.

28. Gottipaty VK, Krelis SP, Lu F, et al. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1735-42.

29. Schneider JF, Thomas HE Jr, Sorlie P, et al. Comparative features of newly acquired left and right bundle branch block in the general population: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1981;47:931-40.

30. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, et al. Increased risk of progressive hemodynamic deterioration in advanced heart failure patients requiring permanent pacemakers. *Am Heart J* 1993;125:1306-10.

31. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with CHF. *Am Heart J* 2002;143:398-405.

32. Hochleiter M, Hortnagl H, Ng CK, et al. Usefulness of physiological dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:198-202.

33. Auricchio A, Sommariva L, Salo RW, et al. Improvement of cardiac function in patients with severe heart failure and coronary disease by dual chamber pacing with shortened AV delay. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:2034-43.

34. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short AV delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992;340:1308-12.

35. Linde C, Gadler F, Edner M, et al. Results of AV synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;75:919-23.

36. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:311-16.

37. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567-73.

38. Victor F, Leclercq C, Mabo P, et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:311-316.

39. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(8):1451-8.

40. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual chamber or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-23.

41. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003 ;108 :2596-2603.

42. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. The Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.

43. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.

44. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:239-45.

45. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Should stimulation site be tailored in the individual heart failure patient? *Am J Cardiol* 2000;86:K144-K151.

46. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Cardiac pacing in heart failure patients with left bundle branch block: impact of pacing site for optimizing left ventricular resynchronization. *Ital Heart J* 2000;1:464-69.

47. Ricci R, Ansalone G, Tosacano S, et al. Cardiac resynchronization: materials, technique and results. The InSync Italian Registry. *Eur Heart J* 2000;2:J6-15.

48. Leon AR. Practical Issues in cardiac resynchronization therapy device implantation. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2003;4:142-149.

49. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *PACE (Pacing Clin Electrophysiol)* 1996;19:1748-57.

50. Gras D, Mabo P, Tang T, et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2249-55.

51. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, Allesie MA, Reneman RS. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990;259:H300-08.

52. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal AV mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1163-69.

53. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure : results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-77.

54. Yu C-M, Chau E, Sanderson J, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-45.

55. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053-59.

56. Packer M. New concepts in the pathophysiology of heart failure: beneficial and deleterious interaction of endogenous hemodynamic and neurohumoral mechanisms. *J Intern Med* 1996;239:327-33.

57. 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;39:2026-33.

58. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-87.

59. 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;40:111-118.

60. Leclercq C, Linde C, Cazeau S, et al. Sustained clinical

efficacy of biventricular pacing in patients with advanced heart failure and stable sinus rhythm. 2 years follow-up from the MUSTIC study [abstract]. *PACE*(II)2002;24:601.

61. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Safety and efficacy of combined cardiac resynchronization therapy and implantable cardioversion defibrillation in patients with advanced chronic heart failure. The Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.

62. Guidant Corp P010012.CONTAK CD and Easy Trak Lead System [transcript]. US Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health Circulatory System Devices Advisory Panel Meeting; July 10 2001; Gaithersburg, Md:11-234. Available at: . Accessed: 1 May 2004.

63. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA, et al. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. *J Card Fail* 2000;6:276-85.

64. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the COMPANION investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.

65. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure; a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-40.

66. Salukhe TV, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronization may reduce all cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. *Int J Cardiol* 2004;93:101-103.

67. Rivero-Ayerza M, Theuns DMJ, Garcia HMG et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006;27:2682-88.

68. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2502-14.

69. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure (the Cardiac Resynchronization Heart Failure [CARE-HF] Trial). *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.

70. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices-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;40:1703-19.

71. Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas. *Arq Bras Cardiol* 2002;79(V):1-50.

72. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: a review of clinical trials and criteria for identifying the appropriate patient. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2003(suppl 2);4: S30-S37.

73. Yu CM, Nicholls GM, Sanderson JE, et al. Echocardiographic and neurohormonal predictors of left ventricular reverse remodeling after biventricular pacing for heart failure [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:96A.

74. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004;109:978-983.

75. St John Sutton M, Plappert T, Abraham WT, et al. Echocardiographic predictors of functional class changes during cardiac resynchronization therapy: results from the MIRACLE trial[abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:107A.

76. Curry CW, Nelson GS, Wyman BT, et al. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;101:E2.

77. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:346-50.

77a. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF. Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS Complexes (the rethinQ Study). *N Engl J Med* 2007;357: 2461-71.

78. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Advance Access* published Aug 28, 2007.

79. Martinelli Fo. M, Zimerman LI, Lorga AM, et al. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). SOBRAC/SBC, DECA/SBCCV. *Arq Bras Cardiol*, 2007.

80. Hunt AS, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. ACC Web Site. <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf>.

81. Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JMO, et al. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Cardiac Failure* 2006;12:e1-e122.