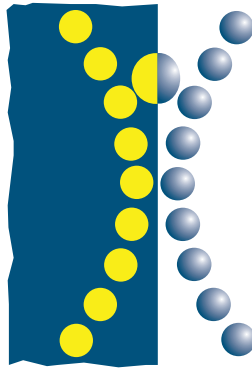


Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra



Mestrado em Cardiopneumologia

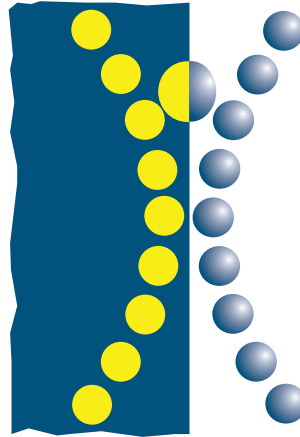
Especialidade em Arritmologia

**BENEFÍCIOS CLÍNICOS DA TERAPIA DE
RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA E FIBRILHAÇÃO AURICULAR**

Ana Catarina Nascimento Andrade

Coimbra, Abril de 2013

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra



Mestrado em Cardiopneumologia

Especialidade em Arritmologia

**BENEFÍCIOS CLÍNICOS DA TERAPIA DE
RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA E FIBRILHAÇÃO AURICULAR**

Aluno: Ana Catarina Nascimento Andrade

Orientador: Mestre Rui Providência

Co-orientadores: Professor Doutor Telmo Pereira

Mestre Paula Rodrigues

Coimbra, Abril de 2013

“Tudo posso naquele que me fortalece”

Filipenses 4:13

Agradecimentos

Manifesto todo o meu reconhecimento e gratidão a todos os que colaboraram e estiveram presentes ao longo deste percurso, sem os quais não teria sido possível chegar ao fim desta importante etapa pessoal e profissional.

Ao Mestre Rui Providência, orientador, pelo seu entusiasmo científico, motivação, apoio, por toda a supervisão e revisão científica, disponibilidade e interesse com que direcionou e acompanhou este trabalho, assim como pelos comentários e sugestões dadas.

Ao Professor Doutor Telmo Pereira, co-orientador, pelo seu empenho, conhecimento científico e inestimável apoio e inteira disponibilidade para a orientação e acompanhamento estatístico constante ao longo desta etapa, desde a sugestão do tema até à sua finalização.

À Mestre Paula Rodrigues, co-orientadora, pela amizade, apoio, incentivo esclarecimentos e ensinamentos e ajuda na recolha de dados no Centro Hospitalar de Coimbra e na revisão científica.

Ao Técnico, colega e amigo, Duarte Ribeiro do Hospital Distrital de Santarém, EPE pelo apoio e pela ajuda e disponibilidade na recolha de dados.

Ao Técnico de CPL Paulo Costa, do Hospital de Santo António pela ajuda e disponibilidade na recolha de dados.

À secretária clínica do sector de Ecocardiografia do Hospital da Universidade de Coimbra Sónia Cancela pela amizade, apoio e incansável ajuda prestada na localização e obtenção de todos os processos clínicos.

À equipa do sector de Ecocardiografia do Hospital da Universidade de Coimbra: Ana Paula Oliveira, António Barbosa e Nelson Ribeiro e ao Dr. Rui Martins pela formação humana, técnica e científica que me dão todos os dias, por todas as dúvidas esclarecidas, apoio e amizade.

À família: Aida, Alírio, Hugo, por todo o incentivo, apoio e carinho sempre presentes. Aos avós Maria e Gabriel por me inculcarem o gosto pelo conhecimento. E a toda a restante família que, por razões logísticas, não citarei os nomes, mas que constituíram também pilares de incentivo e apoio.

Ao Francisco por todo o apoio e carinho sempre presentes e compreensão pelas longas horas de ausência para dedicação a este trabalho.

À Cristina, Yana, Inês, Patrícia, Viviane e João Pedro pela amizade e apoio.

Índice

| | |
|---|-------|
| Agradecimentos..... | II |
| Índice de figuras | VII |
| Índice de gráficos..... | IX |
| Índice de Tabelas | X |
| Índice de siglas e abreviaturas..... | XII |
| Resumo..... | XVII |
| Abstract | XVIII |
| INTRODUÇÃO..... | 19 |
| PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO | 21 |
| Capítulo I..... | 22 |
| 1. Insuficiência Cardíaca (IC) | 22 |
| 1.1. Definição | 22 |
| 1.2. Classificação | 23 |
| 1.3. Epidemiologia..... | 24 |
| 1.4. Etiologia..... | 26 |
| 1.5. Fisiopatologia | 27 |
| 1.5.1. Alterações da condução e dissincronia..... | 31 |
| 1.5.2. A Insuficiência Mitral..... | 33 |
| 1.6. Co-morbilidades frequentes na IC | 33 |
| 1.7. Diagnóstico da IC..... | 34 |
| 1.7.1. Exames complementares de diagnóstico..... | 36 |
| 1.7.1.1. Ecocardiograma..... | 36 |
| 1.7.1.2. ECG e Holter | 38 |
| 1.7.1.3. Hematologia e Bioquímica | 38 |
| 1.7.3.4. Peptídeos Natriuréticos | 39 |
| 1.7.3.5. Radiografia do Tórax | 39 |
| 1.7.3.6. Exames adicionais | 40 |
| 1.8. Opções terapêuticas | 41 |
| 1.8.1. Tratamento farmacológico..... | 41 |
| 1.8.2. Controlo de fatores de risco e modificação comportamental..... | 44 |
| 1.8.3. Tratamento não cirúrgico com Dispositivos | 45 |

| | |
|--|----|
| 1.9. Prognóstico | 46 |
| 1.10. Morte Súbita na IC | 47 |
| Capítulo II..... | 50 |
| 2. Arritmias na Insuficiência Cardíaca - Fibrilhação Auricular..... | 50 |
| 2.1.Epidemiologia..... | 51 |
| 2.2.Classificação | 53 |
| 2.3. Mecanismos fisiopatológicos | 53 |
| 2.3.1. Teoria dos mecanismos focais | 54 |
| 2.3.2. Teoria das múltiplas ondas de reentrada | 55 |
| 2.4.Etiologia, condições associadas e fatores de risco | 57 |
| 2.5. Diagnóstico da FA..... | 59 |
| 2.5.1. Exames complementares de diagnóstico..... | 60 |
| 2.6. Prognóstico e riscos associados | 61 |
| 2.7. Terapêutica em pacientes com Insuficiência Cardíaca | 62 |
| 2.7.1 Recomendações para a Terapêutica Antitrombótica | 62 |
| 2.7.2. Controlo da Frequência Cardíaca..... | 63 |
| 2.7.3. Controlo do ritmo..... | 65 |
| Capítulo III..... | 66 |
| 3. Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC)..... | 66 |
| 3.1. Recomendações | 67 |
| 3.2. Implantação | 68 |
| 3.2.1. Complicações, insucessos e riscos | 69 |
| 3.3. Seguimento dos doentes..... | 70 |
| 3.4. O papel da ecocardiografia | 70 |
| 3.4.1. Avaliação pré-TRC para a seleção de candidatos..... | 71 |
| 3.4.1.1. Avaliação da dissincronia | 71 |
| 3.4.2. Avaliação da resposta à TRC | 75 |
| 3.5. Os pacientes não-respondedores | 75 |
| 3.6. Recomendações para a programação e otimização dos dispositivos..... | 77 |
| 3.6.1. Otimização do intervalo AV..... | 78 |
| 3.6.2. Otimização do intervalo VV..... | 79 |
| 3.7. Preditores de resposta à TRC | 80 |
| 3.7. Efeitos clínicos da TRC com base na evidência | 81 |
| 3.7.1. A TRC no paciente em FA..... | 83 |

| | |
|---|-----|
| 3.7.2. Resposta à TRC..... | 85 |
| 3.7.3. Efeitos nas hospitalizações, mortalidade e eventos adversos..... | 86 |
| 3.7.4. Efeito na capacidade de exercício..... | 92 |
| 3.7.5. Efeito na qualidade de vida..... | 93 |
| 3.7.6. Efeitos na função e estrutura cardíacas..... | 95 |
| 3.7.7. Efeito na classe funcional NYHA..... | 98 |
| 3.7.8. Efeito sobre a Insuficiência Mitral..... | 99 |
| 3.8. Custo-Eficácia..... | 101 |
| PARTE II – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL..... | 102 |
| I – Conceptualização do Estudo..... | 103 |
| II – Material e Métodos..... | 104 |
| 1. Amostra..... | 104 |
| 2. Procedimento..... | 105 |
| 3. Tratamento Estatístico..... | 107 |
| III – Resultados..... | 108 |
| 1. Caracterização da amostra..... | 108 |
| 2. Análise Comparativa..... | 113 |
| 4. Prognóstico..... | 126 |
| 5. Caracterização dos doentes sobreviventes e não sobreviventes..... | 143 |
| IV – Discussão e Conclusões..... | 145 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 160 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Visão integrada dos diferentes mediadores na fisiopatologia da IC..... | 28 |
| Figura 2 - Visão global da remodelagem do VE..... | 30 |
| Figura 3 - Vista posterior dos principais mecanismos eletrofisiológicos da FA..... | 56 |
| Figura 4 - Incidência da dissincronia do VE com a duração do QRS como marcador | 71 |
| Figura 5 – Avaliação ecocardiográfica da Dissincronia interventricular por doppler pulsado ... | 72 |
| Figura 6 - Strain Radial num indivíduo sem IC e sem dissincronia mecânica..... | 73 |
| Figura 7 - Strain radial num paciente com IC e dissincronia mecânica significativa | 74 |
| Figura 8 - Padrão de fluxo mitral de um intervalo AV ótimo | 78 |
| Figura 9 - Padrões de fluxo transmitral que justificam a otimização do intervalo AV | 79 |
| Figura 10- Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando a ausência de resposta clínica à TRC dos pacientes em FA versus RS | 85 |
| Figura 11 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando a ausência de resposta clínica à TRC dos pacientes em FA que foram submetidos a Ablação do NAV versus sem ablação | 86 |
| Figura 12 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando a redução das hospitalizações por descompensação da IC nos pacientes submetidos a TRC versus grupo de controlo | 86 |
| Figura 13 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o impacto da TRC na mortalidade por todas as causas | 87 |
| Figura 14 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o impacto da TRC na mortalidade por progressão da IC | 89 |
| Figura 15 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o efeito da TRC na mortalidade por todas as causas nos pacientes em FA versus RS | 89 |
| Figura 16 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o efeito da TRC versus TFO para controlo de frequência na mortalidade por todas as causas em pacientes em FA e ablação AV..... | 90 |
| Figura 17 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o efeito da TRC versus TFO para controlo de frequência na mortalidade cardíaca nos pacientes em FA e ablação | 90 |
| Figura 18 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o impacto da TRC na mortalidade por morte súbita da IC..... | 91 |
| Figura 19 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o impacto da TRC na mortalidade de etiologia não cardíaca | 91 |
| Figura 20 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o impacto da TRC nos eventos adversos devido a IC | 92 |
| Figura 21 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o impacto da TRC no teste de caminhada dos 6 minutos..... | 92 |
| Figura 22 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o impacto da TRC na Prova da Marcha dos 6min em pacientes em FA com pacientes em RS. | 93 |
| Figura 23 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o efeito da TRC na qualidade de vida | 94 |
| Figura 24 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o impacto da TRC no score Minnesota Living with Heart Failure em pacientes em FA versus RS. | 94 |

| | |
|---|----|
| Figura 25 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre os efeitos da TRC na FEVE (A), VTD do VE indexado à SC (B), e VTS do VE indexado À SC (C)..... | 96 |
| Figura 26 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o impacto da TRC na FEVE nos pacientes em FA versus RS..... | 97 |
| Figura 27 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o impacto da TRC na FEVE de pacientes em FA submetidos a ablação NAV versus sem ablação | 97 |
| Figura 28 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o efeito da TRC na progressão dos sintomas da IC..... | 98 |
| Figura 29 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o efeito da TRC na classe funcional da NYHA nos pacientes em FA versus RS..... | 99 |
| Figura 30 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o benefício da TRC e da ablação NAV na progressão dos sintomas da IC | 99 |

Índice de gráficos

| | |
|--|-----|
| Gráfico 1 - Prevalência da IC em Portugal, de acordo com a faixa etária | 25 |
| Gráfico 2 - Prevalência da FA na população portuguesa com mais de 40 anos..... | 51 |
| Gráfico 3 - Variação da Classe NYHA nos pacientes em RS | 114 |
| Gráfico 4 Variação da Classe NYHA nos pacientes em FA | 114 |
| Gráfico 5 - Variação da Classe NYHA nos pacientes em FA sem ablação NAV | 115 |
| Gráfico 6 - Variação da Classe NYHA nos pacientes em FA submetidos a ablação NAV | 116 |
| Gráfico 7 - Variação do grau da insuficiência mitral nos pacientes em RS | 123 |
| Gráfico 8 - Variação do grau de insuficiência mitral nos pacientes em FA..... | 124 |
| Gráfico 9 - Variação do grau de insuficiência mitral nos pacientes em FA submetidos a ablação AV | 125 |
| Gráfico 10 - Variação do grau de insuficiência mitral nos pacientes em FA sem ablação AV | 125 |
| Gráfico 11 - Média de internamentos por descompensação de IC durante o seguimento dos pacientes em RS versus FA com e sem ablação..... | 128 |
| Gráfico 12 - Mortalidade total durante o seguimento nos pacientes em RS versus FA | 129 |
| Gráfico 13 - Mortalidade de causa cardíaca durante o seguimento em pacientes em RS versus FA | 130 |
| Gráfico 14 - Risco relativo de mortalidade e MACE induzido por FA versus RS | 130 |
| Gráfico 15 – Sobrevida de mortalidade total durante o seguimento nos pacientes com RS versus FA com ablação versus FA sem ablação..... | 132 |
| Gráfico 16 - Sobrevida de mortalidade Cardíaca durante o seguimento nos pacientes com RS versus FA com e sem ablação | 132 |
| Gráfico 17 - Risco relativo de mortalidade e MACE induzido por Ablação do NAV versus não-ablação | 133 |

Índice de Tabelas

| | |
|---|-----|
| Tabela 1 - Classificação funcional da IC segundo a New York Heart Association | 24 |
| Tabela 2 - Alterações ao nível do miocárdio, miócito e geometria do VE devidas à remodelagem na IC | 30 |
| Tabela 3 - Manifestações clínicas habituais na IC | 35 |
| Tabela 4 - Anormalidade típicas no ecocardiograma de um paciente com IC | 37 |
| Tabela 5 - Análises laboratoriais recomendadas na abordagem inicial de um paciente com IC. | 38 |
| Tabela 6 - Tratamento farmacológico indicado nos pacientes com IC sintomática (classe funcional NYHA II-IV) | 42 |
| Tabela 7 - Tratamentos farmacológicos adicionais com benefícios recomendados na IC sintomática | 43 |
| Tabela 8 - Recomendações para o uso de CDI num paciente com IC | 45 |
| Tabela 9 - Condições associadas a mau prognóstico na IC..... | 47 |
| Tabela 10 - Principais etiologias e fatores potenciadores de FA | 57 |
| Tabela 11 - Estratificação do risco de tromboembolismo nos pacientes em FA: score CHA ₂ DS ₂ -VASc..... | 63 |
| Tabela 12 - Recomendações para o controlo da frequência nos pacientes com FA e IC sintomática | 64 |
| Tabela 13 - Recomendações para o controlo do ritmo nos pacientes em FA e IC sintomática .. | 65 |
| Tabela 14 - Recomendações para a TRC na IC | 67 |
| Tabela 15- Características dos estudos randomizados sobre a eficácia da TRC na IC | 82 |
| Tabela 16 – Estudos sobre TRC na IC incluindo pacientes em FA | 84 |
| Tabela 17 - Caracterização demográfica da população geral, dos pacientes em RS e em FA.. | 108 |
| Tabela 18 - Caracterização clínica da população geral e dos pacientes com RS e em FA | 109 |
| Tabela 19 - Características ecocardiográficas e electrocardiográficas de base..... | 112 |
| Tabela 20 - Características ecocardiográficas dos pacientes com RS e em FA durante o seguimento | 112 |
| Tabela 21 -Resposta clínica à TRC dos pacientes com RS versus FA..... | 113 |
| Tabela 22 - Resposta clínica dos pacientes em FA com e sem ablação AV | 115 |
| Tabela 23 - Características dos pacientes respondedores versus não-respondedores clínicos.. | 117 |
| Tabela 24 - Variação da FEVE nos pacientes com RS versus FA | 118 |
| Tabela 25 - Variação da FEVE nos pacientes em FA submetidos a ablação NAV versus sem ablação | 118 |
| Tabela 26 - Variação dos volumes ventriculares nos pacientes com RS versus FA | 119 |
| Tabela 27 - Variação dos volumes ventriculares nos pacientes em FA submetidos a ablação NAV versus sem ablação | 119 |
| Tabela 28 - Variação dos diâmetros do VE nos pacientes com RS versus FA | 120 |
| Tabela 29 - Variação dos diâmetros do VE nos pacientes em FA submetidos a ablação NAV versus sem ablação..... | 120 |
| Tabela 30 - Comparação dos benefícios ecocardiográficos dos pacientes em RS e em FA com e sem ablação NAV | 121 |
| Tabela 31 - Comparação ecocardiográfica de base e do seguimento nos pacientes em RS e em FA | 121 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 32 - Comparação ecocardiográfica de base e do seguimento nos pacientes em FA com e sem ablação NAV | 122 |
| Tabela 33 - Melhorias na gravidade da insuficiência mitral por grupo..... | 123 |
| Tabela 34 - Resposta ecocardiográfica dos respondedores clínicos..... | 126 |
| Tabela 35 - Resposta clínica dos respondedores ecocardiográficos..... | 126 |
| Tabela 36 - Média de internamentos por grupo antes e após o seguimento..... | 127 |
| Tabela 37- Diferença na média de internamentos por IC após a TRC nos pacientes em FA submetidos a ablação NAV versus sem ablação | 127 |
| Tabela 38 - Comparação dos internamentos dos pacientes em RS versus FA com e sem ablação NAV após TRC..... | 127 |
| Tabela 39 - Eventos pós-TRC nos pacientes em FA versus RS..... | 129 |
| Tabela 40 - Prognóstico e eventos pós-TRC nos pacientes em FA com ablação versus sem ablação | 131 |
| Tabela 41 - Preditores clínicos de base de mortalidade total | 134 |
| Tabela 42 - Preditores ecocardiográficos de mortalidade total no seguimento..... | 135 |
| Tabela 43 - Preditores clínicos pré-TRC de mortalidade cardíaca..... | 136 |
| Tabela 44 - Preditores ecocardiográficos de mortalidade cardíaca no seguimento..... | 137 |
| Tabela 45 - Preditores clínicos pré-TRC de MACE | 138 |
| Tabela 46 - Preditores ecocardiográficos de MACE no seguimento | 139 |
| Tabela 47 – Preditores independentes de mortalidade total durante o seguimento..... | 140 |
| Tabela 48 - Preditores independentes de mortalidade cardíaca durante o seguimento | 140 |
| Tabela 49 - Preditores independentes de MACE durante o seguimento..... | 141 |
| Tabela 50 - Preditores ecocardiográficos independentes de resposta clínica..... | 141 |
| Tabela 51 – Capacidade de discriminação dos preditores ecocardiográficos para a resposta clínica..... | 142 |
| Tabela 52 - Características clínicas e ecocardiográficas dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes..... | 144 |

Índice de siglas e abreviaturas

AAE: Apêndice auricular esquerdo

AD: Aurícula direita

AE: Aurícula esquerda

AIT: Acidente isquémico transitório

ARA: Antagonista do recetor da angiotensina

ASE: American society of Echocardiography

ASC: Área de superfície corporal

AV: Auriculo-Ventricular

AVC: Acidente vascular cerebral

ATP: *Pacing* anti-taquicardia

BB: Beta-Bloqueadores

BCRE: Bloqueio completo de ramo esquerdo

BNP: Peptídeo natriurético do tipo B

BP: Biplano

CDI: Cardioversor desfibrilhador implantável

CHADS2: score de risco na Fibrilhação auricular - Congestive Heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, stroke (doubled)

CHA₂-DS₂-VASc: Congestive Heart Failure, Hypertension, Age ≥ 75 years (doubled), Diabetes mellitus, stroke (doubled),-vascular disease, age 65-74 and sex category (female)

CDVD: Câmara de saída do ventrículo direito

CSVE: Câmara de saída do ventrículo esquerdo

DC: Débito Cardíaco

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica

DTD: Diâmetro telediastólico do VE

DTS: Diâmetro telesistólico do VE

EAM: Enfarte agudo do miocárdio

ECG: Electrocardiograma

EHRA: European Heart Rhythm Association

ESC: European Society of Cardiology

FA: Fibrilhação Auricular

FC: Frequência Cardíaca

FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FV: Fibrilhação Ventricular

HRS: Heart Rhythm Society

HTA: Hipertensão arterial

HTP: Hipertensão pulmonar

HVE: Hipertrofia ventricular esquerda

IC: Insuficiência Cardíaca

ICC: Insuficiência Cardíaca Crónica

IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IM: Insuficiência Mitral

IMC: Índice de Massa Corporal

INR: Rácio internacional normalizado para o tempo de protrombina

IRC: Insuficiência Renal Crónica

IT: Insuficiência tricúspide

LVFT: tempo de enchimento diastólico do ventrículo esquerdo

MACE: Major adverse cardiovascular event

MCD: Miocardiopatia dilatada

MLWHF: questionário Minnesota Living with Heart Failure

ml: Mililitros

mm: Milímetros

MM: Modo M

ms: Milissegundos

MRA: Antagonistas da aldosterona

MS: Morte súbita

NAV: Nódulo aurículo-ventricular

NR: Não-responder

NYHA- New York Heart Association

PA: Pressão arterial

PN: peptídeos natriuréticos

PSAP: Pressão sistólica da artéria pulmonar

RMC: Ressonância Magnética Cardíaca

RS: Ritmo Sinusal

SAOS: Síndrome da apneia obstrutiva do sono

SIV: Septo inter-ventricular

SPECT: Tomografia por emissão de fótons

ST: Speckle tracking

TAPSE: Excursão sistólica do anel tricúspide

TC6M: Teste de caminhada de 6 minutos

TDI: Doppler tecidual

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TFO: Terapêutica farmacológica otimizada

TRC: Terapia de ressincronização cardíaca

TRC-D: Pacemaker biventricular em combinação com CDI

TRC-P: Pacemaker biventricular apenas para estimulação

TV: Taquicardia Ventricular

TVI: Tissue velocity image

TVM: Taquicardia ventricular monomórfica

TVNM: Taquicardia ventricular não mantida

USFDA: United States Food and Drug Administration

VD: Ventrículo Direito

VE: Ventrículo esquerdo

VO₂: Pico de consumo de oxigénio

VP: Veias pulmonares

VTD: Volume telediastólico

VTS: Volume telesistólico

Acrónimos de estudos e dos ensaios clínicos

ATLAS: Assessment of treatment with Lisinopril and survival

CARE-HF: The Cardiac Resynchronization-Heart Failure trial

COMPANION: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure trial

CONTAK-CD: Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias

EPICA: Epidemiologia da insuficiência cardíaca e aprendizagem

EPICA-RAM: Epidemiologia da insuficiência cardíaca e aprendizagem na Região Autónoma da Madeira

FAMA: Fibrilhação Auricular em Portugal

HOBIPACE: Homburg Biventricular Pacing Evaluation Trial

- INSYNC:** Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure:
- MADIT CRT:** Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
- MIRACLE:** Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation trial
- MIRACLE ICD:** Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation ICD trial
- MIRACLE ICD II:** Multicenter InSync ICD Randomized clinical Evaluation ICD II trial
- MUSTIC AF:** Multisite Stimulation in Cardiomyopathies Atrial Fibrillation Trial
- MUSTIC SR:** Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Sinus Rhythm Trial
- OPSITE:** Optimal Pacing SITE Study
- PATH CHF:** Pacing Therapies in Congestive Heart Failure trial
- PAVE:** Post AV Nodal Ablation Evaluation
- PRIME II:** The Second Perspective Randomised study of Ibopamine on Mortality and Efficacy.
- RAFT:** Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial
- REVERSE:** Resynchronization Reverses remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction
- RHYTHM ICD:** Resynchronization for Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management Trial
- VECTOR:** Ventricular Resynchronization Therapy Randomized Trial

Resumo

Objetivo: Verificar se os benefícios da TRC nos pacientes em FA são semelhantes aos benefícios nos pacientes em RS.

População e Métodos: Estudaram-se 397 pacientes (137 em FA e 260 em RS), com ICC refratária à terapêutica médica, nos quais foi implantado um sistema para TRC, em 4 centros distintos. Incluíram-se os pacientes que, antes do procedimento, apresentavam FEVE $\leq 35\%$ e perturbação da condução, com um QRS $\geq 120\text{ms}$ e estivessem em Classe NYHA II a IV. Foram recolhidos os dados relativos às diversas características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas dos pacientes antes da implantação e após o período de seguimento. Registaram-se ainda o número de internamentos por descompensação de IC, mortes e de MACE, ocorridos no período de seguimento. Avaliou-se a ocorrência de resposta ecocardiográfica e clínica (melhoria ≥ 1 classe NYHA).

Resultados: Ambos os grupos apresentaram melhorias significativas e comparáveis a nível ecocardiográfico na remodelagem inversa e função ventricular e a nível clínico na classe funcional NYHA.

Os pacientes com RS apresentaram redução significativa nos internamentos e maior sobrevida. Nos pacientes em FA, observou-se uma maior ocorrência de MACE. Quando se procedeu a ablação NAV nos pacientes em FA, obteve-se uma sobrevida para mortalidade total comparável à do RS.

Por análise univariada, a presença de FA, a ausência de ablação NAV, género masculino, história familiar de morte súbita são preditores de mortalidade total e MACE. A história familiar de morte súbita e a HTP foram preditores de morte cardíaca. Na análise multivariada, apenas a idade, presença de FA, FEVE e NYHA pós-TRC foram preditores de mortalidade total. Os preditores de mortalidade cardíaca foram a FEVE, NYHA e diâmetro TD do VE pós-TRC.

A FEVE e o diâmetro e volumes telesistólicos após a TRC revelaram-se capazes de prever a resposta clínica pela melhoria da classe funcional NYHA

Conclusão: Os pacientes em FA submetidos a TRC têm uma sobrevida semelhante aos pacientes em RS, se forem submetidos a ablação NAV. Porém, os benefícios na capacidade funcional e a nível ecocardiográfico são semelhantes aos pacientes em RS, independentemente da presença da ablação NAV.

Abstract

Background: Whether patients with persistent atrial fibrillation (AF) obtain the same degree of benefit with cardiac resynchronization therapy (CRT) as those in sinus rhythm (SR) remains unclear.

Patients and Methods: We enrolled 397 chronic heart failure patients who underwent CRT implantation at 4 different centers. Three groups were considered: SR (n=260), AF with AVJ ablation (n=26) and AF without AVJ ablation (n=111). We included patients who, prior to the procedure, had LVEF \leq 35% and conduction disturbances, with a QRS \geq 120 ms and were in NYHA Class II to IV.

The patients' evaluation consisted in: clinical features, the occurrence of death, MACE, hospitalization for HF and clinical (improvement of \geq 1 NYHA class) and echocardiographic response to CRT.

Results: Both groups showed significant improvements in NYHA functional class. Ecocardiographic improvements in reverse remodeling and cardiac function were also comparable. Patients with RS showed a significant reduction in hospitalizations and improved survival for total mortality.

Survival in patients with atrial fibrillation was comparable to those with SR, when performing AVJ ablation.

By univariate analysis, AF, AF without AVJ ablation, male gender, family history of sudden death are predictive of total mortality and MACE. A family history of sudden death and pulmonary hypertension were predictors of cardiac death. In multivariate analysis, only age, AF, LVEF and NYHA post-TRC were predictive of total mortality. The predictors of cardiac mortality were LVEF, NYHA and LVEDD post-CRT.

Conclusion: Patients with AF have a similar survival of the patients with SR, since AVJ ablation is performed. Despite, they obtained clinical and echocardiographic benefits comparable to patients with SR.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa caracterizada pela redução do débito cardíaco e aumento da pressão venosa, acompanhada de alterações moleculares que conduzem a uma deterioração progressiva do coração.

É considerada um dos maiores problemas de saúde pública associada a elevadas e crescentes taxas de prevalência, incidência e morbilidade. Trata-se de uma situação clínica de mau prognóstico, com mortalidade elevada, sendo que mais de 50% dos doentes com classe IV da NYHA morrem no espaço de um ano e 50% dos pacientes com IC morrem no espaço de cinco anos após o diagnóstico.

A nível mundial, estima-se uma prevalência da IC de 1-2% nos países desenvolvidos. Em Portugal estima-se que a prevalência da IC crónica seja de 4.36% na população adulta com mais de 25 anos.

Durante a progressão da doença, observa-se remodelagem ventricular, alterações da função contrátil e dissincronia na ativação ventricular.

Nos doentes com IC em classe II a IV, a FA tem uma prevalência entre 20% a 50%. Deste modo, a IC e a FA são duas condições clínicas que frequentemente coexistem e se predisõem uma à outra, associadas a um pior prognóstico.

A Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) surge como terapêutica complementar para pacientes com IC refratária à terapêutica farmacológica otimizada e tem ganho aceitação crescente entre a comunidade científica devido aos seus efeitos na redução da mortalidade e hospitalizações por descompensação da IC, melhoria dos sintomas, qualidade de vida e da função cardíaca com reversão da remodelagem ventricular.

Diversos estudos randomizados têm comprovado estes benefícios nos pacientes em RS, mas o seu uso nos pacientes em FA não está amplamente estudado, uma vez que nos grandes estudos randomizados sobre o benefício da TRC os pacientes com FA representam apenas 3.6% do total de pacientes incluídos nestes estudos.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivos principais a avaliação da resposta clínica e ecocardiográfica e a análise do impacto da TRC na mortalidade por todas as causas e de causa cardíaca num grupo de pacientes com IC e FA e comparar os achados com os pacientes em RS.

Estruturalmente, este trabalho encontra-se dividido em duas partes. Apresenta-se na parte I um enquadramento teórico, dividido em três capítulos: no Capítulo I faz-se uma revisão teórica sobre a IC, abordando conceitos como definição, etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento; no Capítulo II incidiu-se sobre os mesmos conceitos na FA e no Capítulo III abordou-se a TRC no que diz respeito às suas recomendações, considerações técnicas sobre implantação, programação e seguimento dos pacientes e os seus efeitos com base na evidência.

Na parte II, apresenta-se a contribuição pessoal para este trabalho, incluindo a descrição sequencial do estudo, o objetivo e a conceptualização do mesmo, descrição da amostra, metodologias e instrumentos de recolha de dados e as estratégias estatísticas para o tratamento dos mesmos. De seguida são apresentados e analisados os resultados do estudo. Para terminar, apresenta-se uma discussão e reflexão sobre os resultados, confrontados com os diversos estudos já publicados e as conclusões finais.

PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

Capítulo I

1. Insuficiência Cardíaca (IC)

1.1. Definição

Segundo as Recomendações de 2012 da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), a Insuficiência Cardíaca (IC) pode ser definida como “uma anomalia estrutural ou funcional do coração que conduz à sua incapacidade de proporcionar oxigénio numa taxa adequada às necessidades metabólicas dos tecidos, apesar das pressões de enchimento normais”. Deste modo, a IC é definida, clinicamente, como uma síndrome na qual os pacientes “apresentam sintomas e sinais típicos, resultantes da anomalia na estrutura ou função cardíaca” (McMurray *et al*, 2012).

Esta síndrome é caracterizada pela redução do débito cardíaco (DC), aumento da pressão venosa, acompanhado de alterações moleculares que conduzem a uma deterioração progressiva do coração e morte prematura dos cardiomiócitos (Massie & Drexler, 2001; Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

A IC pode ser descrita como aguda ou crónica, sistólica ou diastólica, de alto ou de baixo débito, e direita ou esquerda (Seixa-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

A IC crónica (ICC) caracteriza-se pela progressão da doença, por sintomas de IC tanto durante o exercício físico como em repouso, evidência de disfunção cardíaca sistólica ou diastólica em repouso e resposta refratária ao tratamento da IC. Por sua vez, a IC aguda é uma entidade clínica caracterizada pela instalação abrupta de sintomas e sinais da IC, originando a necessidade de tratamento urgente. Existem dois subtipos de IC aguda:

1. Quando a IC surge de forma abrupta, sem uma história prévia da mesma, por exemplo após um EAM de grandes dimensões, em consequência do qual ocorre disfunção ventricular esquerda sistólica e a redução súbita no DC resulta, frequentemente, em hipotensão sistémica sem edema periférico, estamos perante uma IC aguda “de novo”;
2. Quando existe uma descompensação de uma IC crónica, sob terapêutica e evidência de congestão sistémica e pulmonar, que acontece, em virtude, por

exemplo, de uma infecção respiratória, temos uma IC crónica agudizada (Cardoso, 2006).

De acordo com Sutton *et al* (2007 A), podemos ainda dividir a classificação da IC em IC por disfunção sistólica e IC por disfunção diastólica, se nos basearmos na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

A função de bomba do coração pode ser comprometida por dois mecanismos: redução da ejeção do sangue sob pressão para a aorta e tronco pulmonar, por depressão da contractilidade miocárdica (diminuição do inotropismo) -*forward failure*- e esvaziamento inadequado do reservatório venoso que transporta sangue para o coração, por compromisso do enchimento e relaxamento ventriculares -*backward failure*. A IC pode, assim, ser classificada, respetivamente, em sistólica e diastólica, consoante a função do coração atingida (Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

A IC sistólica caracteriza-se, em termos da alteração da arquitetura ventricular, por um ventrículo esquerdo (VE) de paredes finas - hipertrofia excêntrica - e a FEVE está diminuída. Quanto mais severa for a disfunção sistólica, mais reduzida está FEVE e, geralmente, maiores são os volumes e diâmetros telesistólico e telediastólico do ventrículo esquerdo.

Por sua vez, os pacientes com sinais e sintomas de IC mas com FEVE preservada são considerados como tendo IC diastólica, representando cerca de 50% de todos os doentes com IC (Carvalho & Moreira, 2009). A IC diastólica, tipicamente, expressa-se por um ventrículo de paredes espessadas, não complacente, com dimensões normais (hipertrofia concêntrica) (Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

A IC pode ainda ser dividida em IC direita e IC esquerda, se o congestionamento afetar predominantemente a circulação pulmonar ou sistémica.

1.2. Classificação

A *New York Heart Association* (NYHA) desenvolveu a sua classificação inicial para a IC em 1928, que foi, posteriormente, revista em 1994 (Little *et al*, 1994). Esta atual classificação, recomendada pelas mais recentes guias de orientação da ESC, classifica a IC de acordo com o grau de limitação funcional que impõe e tem sido utilizada para

selecionar os pacientes em quase todos os estudos randomizados sobre IC (Tabela 1) (McMurray *et al*, 2012).

Deste modo, a progressão dos sintomas da IC é traduzida no agravamento da classe funcional da NYHA.

Tabela 1 - Classificação funcional da IC segundo a New York Heart Association

| Classificação funcional da NYHA | |
|---------------------------------|---|
| Classe I | Sem restrição da atividade física. A atividade física normal não provoca fadiga, palpitações nem dispneia desajustadas. |
| Classe II | Restrição ligeira da atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física normal provoca fadiga, palpitações ou dispneia. |
| Classe III | Restrição acentuada da atividade física. Confortável em repouso mas a atividade física abaixo do normal provoca fadiga, palpitações ou dispneia. |
| Classe IV | Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem sentir desconforto. Sintomas em repouso. Perante a realização de qualquer atividade física, o desconforto aumenta. |

NYHA – New York Heart Association

Adaptado de Little *et al*, 1994

1.3. Epidemiologia

A IC é uma patologia cada vez mais comum, com uma incidência crescente em todo o mundo, estimando-se que afeta cerca de 1-2% da população adulta nos países desenvolvidos e com uma prevalência de 2% na população americana e de 1.8% na população europeia (McMurray *et al*, 2012; Nessler & Skrzypek, 2008).

Uma vez que a prevalência da IC tende a aumentar com a idade, entre a população acima dos 70 anos, aumenta para mais de 10% (Mosterd & Hoes, 2007). Este aumento deve-se, sobretudo, ao envelhecimento da população e aos melhores resultados no tratamento da doença coronária, que é uma das principais causas de IC, e à elevada prevalência da hipertensão arterial não controlada (Ceia *et al*, 2005).

Estima-se que a IC afete cerca de 22 milhões de pessoas em todo o mundo, com uma taxa de incidência de 2 milhões de novos casos por ano (Falcão & Ravara, 2006).

De acordo com a ESC, na qual se integram 51 países, a IC afeta 15 milhões de pessoas na Europa (Dickstein *et al*, 2008).

Em 2002, foi publicado o estudo EPICA, que foi um dos primeiros estudos realizados na Europa para diagnóstico de IC crónica segundo as orientações da ESC. A estimativa da prevalência da IC crónica em Portugal foi de 4.36% em adultos com mais de 25 anos, sendo 4.33% nos homens e 4.38% nas mulheres. Verificou-se que a prevalência da IC aumenta com a idade, sendo os valores encontrados superiores aos de outros estudos europeus (Ceia *et al*, 2002).

No gráfico seguinte, encontra-se a prevalência da IC em cada faixa etária da população portuguesa (Gráfico 1).

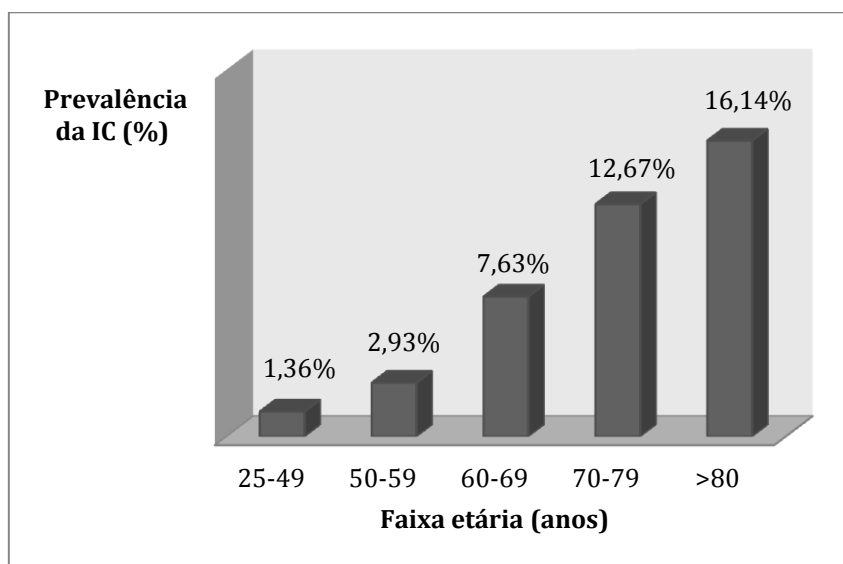


Gráfico 1 - Prevalência da IC em Portugal, de acordo com a faixa etária

Adaptado de Ceia *et al*, 2002

Em 2005, um estudo posterior realizado na Madeira, o EPICA-RAM, obteve resultados semelhantes. A prevalência neste local foi de 4.69%, portanto semelhante à encontrada em Portugal Continental. A diferença entre géneros foi mais acentuada, sendo de 3.53% nos homens e 5.58% nas mulheres. Também se verificou um aumento da prevalência com a idade, e, deste modo, a prevalência foi mais elevada nos indivíduos com idade superior a 80 anos (14.34%) (Ceia *et al*, 2005).

De acordo com a ESC, a IC representa a causa de 5% das admissões hospitalares urgentes, sendo uma das principais causas de internamento nos indivíduos com mais de 65 anos (Dickstein *et al*, 2008).

Nos Estados Unidos da América, a IC afeta cerca de 5 milhões de pessoas e estimam-se 500 mil novos casos anuais. Também é uma das maiores causas de hospitalizações: cerca de 2.5 milhões de internamentos e reinternamentos em 30-50% dos pacientes em 3-6 meses após a alta hospitalar, o que se acompanha de um custo que excede os 40 bilhões de dólares por ano em internamentos. Anualmente, são realizadas 12 a 15 milhões de consultas médicas e, devido à IC, cerca de 300 mil pessoas morrem por ano (Sutton *et al*, 2007 A).

1.4. Etiologia

Qualquer patologia que afeta a função cardíaca pode ser causa de IC, uma vez que esta manifesta-se por sinais e sintomas que resultam da presença de disfunção do VE (Ribeiras, 2009). Cada uma destas causas aumenta a necessidade de trabalho cardíaco ou impede que este reaja de forma bem-sucedida em resposta às exigências do nosso organismo (Segovia *et al*, 2004).

As causas mais comuns de deterioração funcional do coração são o dano ou perda do miocárdio (Dickstein *et al*, 2008).

A doença coronária, consequente isquémia miocárdica, é a etiologia de IC mais frequente, estando presente em cerca de dois terços dos casos desta síndrome (McMurray *et al*, 2012).

A hipertensão arterial (HTA) assume particular relevância como fator de risco e uma das principais causas para IC (McMurray *et al*, 2012). Segundo o estudo de Framingham, o risco de se desenvolver IC em indivíduos com HTA é o dobro do existente na população sem esse fator, sendo que o aumento da pressão arterial (PA) sistólica é mais predisponente do que o aumento da PA diastólica (Ho *et al*, 1993 A).

A doença valvular é responsável por 10% dos casos e miocardiopatias por outros 10% (Dickstein *et al*, 2008).

A miocardiopatia mais frequentemente associada à IC é a Miocardiopatia dilatada (MCD), uma doença do miocárdio em que a perturbação fisiopatológica dominante é a disfunção sistólica com disfunção diastólica secundária, sendo a principal determinante da redução da perfusão sistémica e da congestão pulmonar (Ribeiras, 2009).

No estudo MUSTIC e no CARE-HF, a causa predominante para a IC foi a MCD idiopática. A cardiopatia isquêmica está presente em cerca de 30% dos casos (Cleland *et al*, 2005; Leclercq *et al*, 2002).

Diabetes e febre reumática podem igualmente contribuir para o aparecimento de IC, pela sua correlação com o desenvolvimento de patologia cardíaca, respetivamente coronária e valvular. Uma mulher diabética tem um risco cinco vezes superior em relação a uma não diabética de desenvolver IC, sendo estes valores ainda mais elevados nos homens (Massie *et al*, 2001).

1.5. Fisiopatologia

A IC é uma doença progressiva com um processo fisiopatológico complexo (Figura 1).

Este processo inicia-se após um evento que produz lesão miocárdica e, consequentemente, origina um declínio na FEVE. O organismo possui um certo número de mecanismos de compensação para atenuar o défice no DC, que no seu conjunto definem uma resposta neurohormonal. Esta resposta compreende 3 elementos fundamentais:

- Reação hemodinâmica de defesa
- Resposta inflamatória
- Remodelagem ventricular

Posteriormente, tais mecanismos, inicialmente benéficos, afiguram-se como nocivos contribuindo para a deterioração progressiva dos cardiomiócitos em sobrecarga, originando danos secundários e, desta forma, os pacientes evoluem de assintomáticos para sintomáticos (Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

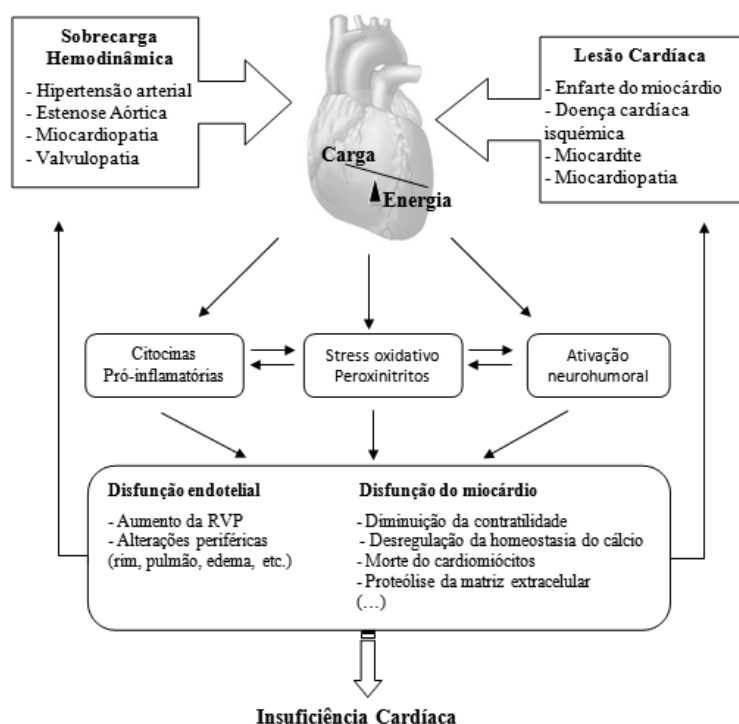


Figura 1 - Visão integrada dos diferentes mediadores na fisiopatologia da IC.

Adaptado de Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009.

A reação hemodinâmica de defesa visa manter a pressão de perfusão de órgãos nobres e o DC. A retenção renal hidrossalina, a vasoconstrição arterial e o aumento da atividade do sistema nervoso simpático são os três componentes principais dessa “reação de defesa” mediada por cascatas de sinalização, controladas por mensageiros extracelulares que atuam não só no coração mas também nos rins, vasos sanguíneos e músculo esquelético.

Uma das características da IC é a ativação do sistema imunológico com aumento da expressão das citocinas pró-inflamatórias, que constitui a resposta inflamatória. A ativação imune na IC inclui dois mecanismos: estimulação antigénica direta, como ocorre na miocardite aguda e na reação ao transplante cardíaco; e ativação secundária à lesão cardíaca que expõe “novos antígenos” capazes de despertar uma resposta imunológica contra o coração, como a que ocorre após um enfarte agudo do miocárdio (Torre-Amione, 2005).

As citocinas pró-inflamatórias afetam negativamente a função ventricular esquerda, exercem um efeito inotrópico negativo, induzem alterações no metabolismo cardíaco e

promovem a remodelagem ventricular, resultando em hipertrofia dos cardiomiócitos, necrose, apoptose e alterações na matriz extracelular do miocárdio (Prabhu, 2004). As citocinas contribuem também para a caquexia, frequente em indivíduos com IC avançada, e para a miopatia dos músculos esqueléticos (Katz, 2000). A elevação dos níveis das citocinas pró-inflamatórias e respectivos recetores são fortes indicadores de aumento da mortalidade em doentes com IC, independentemente dos marcadores de prognóstico convencionais (Rauchhaus *et al*, 2000).

O *stress* biomecânico e os mediadores extracelulares da resposta neurohormonal, promovem a remodelagem ventricular. Esta resposta, inicialmente adaptativa, representa uma tentativa de compensar a sobrecarga de pressão e/ou volume, portanto é uma consequência da IC. Porém, numa fase mais avançada da doença, contribuirá para a progressão e auto-agravamento da IC, logo, é, simultaneamente, um dos seus mecanismos fisiopatológicos (Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

A remodelagem ventricular é um processo complexo mediado por fatores patogénicos a nível celular, orgânico e sistémico, todos interagindo para causar dilatação progressiva do VE e progressão da IC (Harding & Cappola, 2007). Este processo pode ser definido como uma mudança estrutural a nível do tamanho, forma e função do VE em resposta a uma mudança nas condições de carga: aumento da pós-carga (sobrecarga de pressão) ou da pré-carga (sobrecarga de volume) (Hung *et al*, 2005; Massie *et al*, 2001).

A nível celular, o *stress* biomecânico exercido sobre os cardiomiócitos inicia diferentes processos que conduzem a padrões distintos de hipertrofia e, desta forma, a remodelagem do VE pode apresentar-se em duas formas, dependendo da natureza e duração do stress a que estiver sujeito (Figura 2) (Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

No coração com sobrecarga de pressão, ocorre um aumento relativo da largura dos cardiomiócitos individualmente que resulta, portanto, numa remodelagem concêntrica - hipertrofia do VE (HVE) concêntrica -, com redução do volume da cavidade do ventrículo. Por sua vez, a remodelagem excêntrica, ocorre em resposta a uma sobrecarga de volume, caracterizado pela dilatação do VE e declínio da função sistólica, característica da Miocardiopatia dilatada (Harding & Cappola, 2007). O VE não só está alargado como tem uma forma mais esférica, e, em adição ao aumento de volume telediastólico, ocorre um adelgaçamento da parede do VE. Este adelgaçamento,

juntamente com o aumento da pós-carga, criado pela dilatação, pode contribuir, em seguida, para uma redução do DC (Harding & Cappola, 2007).

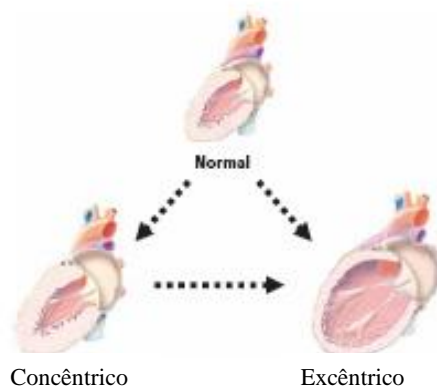


Figura 2 - Visão global da remodelagem do VE

Adaptado de Harding & Cappola, 2007

A remodelagem não só provoca alterações em termos da geometria e arquitetura do VE, como também tem um importante efeito na biologia e mudança de volume do miócito e no miocárdio (Tabela 2), sendo suficiente para causar a progressão da doença, independentemente do estado neurohumoral do doente (Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

Tabela 2 - Alterações ao nível do miocárdio, miócito e geometria do VE devidas à remodelagem na IC

| Alterações devidas à remodelagem do VE |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Alterações na Biologia do Miócito <ul style="list-style-type: none"> - Alterações na excitação-contração - Dessensibilização beta-adernérgica - Hipertrofia - Miocitólise - Anormalidades nas proteínas do citoesqueleto - Expressão da cadeia pesada de miosina ● Alterações Miocárdicas <ul style="list-style-type: none"> - Perda de Miócito <ul style="list-style-type: none"> ● Necrose, Apoptose; Autofagia - Alterações da matriz extracelular <ul style="list-style-type: none"> ● Degradação da matriz ● Fibrose miocárdica ● Alterações da geometria do VE <ul style="list-style-type: none"> - Adelgaçamento da parede; Aumento da esfericidade e dilatação - Insuficiência Mitral |

VE – Ventrículo Esquerdo

Adaptado de Mann *et al*, 2002.

1.5.1. Alterações da condução e dissincronia

Em circunstâncias normais, a duração do QRS é inferior a 120ms e reflete a despolarização elétrica sequencial do ventrículo direito (VD) e VE, que ocorre antes do início da contração mecânica miocárdica. Há um diferencial de tempo de cerca de 40ms entre o tempo de condução de ambos ventrículos, incluindo o tempo de ativação intraventricular, sendo o ventrículo direito (VD) estimulado mais cedo, mas esta diferença repercute-se num atraso de apenas 6mseg do VE. Durante a propagação normal do impulso elétrico no VE, este contrai de uma forma síncrona e está presente um atraso fisiológico na condução elétrica intraventricular esquerda, não havendo diferenças dos tempos de ativação elétrica dos vários segmentos superiores a 40ms (Auricchio *et al*, 2004).

A dissincronia é definida como um padrão regional descoordenado de contração-relaxamento (Vardas *et al*, 2008). Na IC, pode ocorrer dessincronização cardíaca a três níveis: aurículo-ventricular (AV), interventricular, intraventricular (Parreira, 2003).

Em aproximadamente 30% dos pacientes com IC, o processo da doença não só deprime a contractilidade cardíaca, mas também afeta as vias de condução, manifestando-se por significativa dissincronia ventricular que resulta em desequilíbrio de forças contráteis, reduzindo ainda mais a eficiência mecânica e o relaxamento ventricular. A dissincronia pode resultar de distúrbios da condução ventricular (dissincronia elétrica) ou de alterações regionais da contratilidade miocárdica (dissincronia mecânica) (Abraham *et al*, 2002).

A dissincronia traduz-se no electrocardiograma de superfície (ECG) por um alargamento do QRS. Na presença de bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE), há um agravamento daquele atraso de ativação elétrica do VE, que resulta numa contração mecânica intraventricular esquerda discordante, ou seja, altera-se a sequência de contração do VE: contração precoce do septo interventricular (SIV) e contração tardia de outras zonas. As diferenças dos tempos de ativação são significativas e as zonas mais tardiamente ativadas podem ter atrasos de condução na ordem dos 100ms (Spragg *et al*, 2007).

As zonas ativadas precocemente condicionam uma contração ineficaz porque a pressão gerada é baixa. As zonas que contraem tardiamente originam também uma contração

ineficaz, na medida em que esta ocorre sob um maior *stress* parietal, além de que os segmentos opostos já não se estão a contrair, podendo mesmo distender-se gerando, assim, movimentos dessinérgicos (Ribeiras, 2009).

Como resultado desta dissincronia intraventricular, existe um atraso da ejeção do VE em relação à do VD, o que conduz a dissincronia interventricular (Ribeiras, 2009).

Esta dissincronia tem consequências metabólicas aumentando o gasto energético associado a um menor rendimento e condiciona perturbações estruturais e geométricas (remodelagem) importantes, com consequente e progressiva perda de eficácia na função sistólica. Será sobretudo a dissincronia intraventricular esquerda que, ao aumentar o *stress* parietal, induzirá aumento do volume telesistólico, aumento do tempo de contração isovolumétrico, redução do tempo de ejeção com redução da FEVE e DC. Posteriormente, ocorrerão perturbações diastólicas, nomeadamente redução do tempo de enchimento diastólico ventricular (Parreira, 2003; Ribeiras, 2009).

Para além das perturbações da condução intra e interventricular, a dissincronia aurículo-ventricular está presente em até 35% de doentes com IC (Vardas *et al*, 2008). Esta dissincronia contribui para a deterioração hemodinâmica e compromisso na função sistólica em decorrência das contrações auricular e ventriculares quase simultâneas, acarretando redução da pré-carga por diminuição da contração auricular. O aumento do intervalo AV, indicado pelo intervalo PR prolongado no ECG de superfície, resulta na redução do DC, no aumento do volume diastólico final, na diminuição dos tempos de ejeção e de relaxamento do VE, na diminuição da FEVE e no encerramento precoce e incompleto da válvula mitral, responsável pela ocorrência de insuficiência mitral (IM) pré-sistólica (Parreira, 2003).

Aproximadamente 30% a 50% dos pacientes em classe funcional III ou IV da NYHA têm um intervalo PR prolongado ou QRS com duração superior a 120ms ou ambos, que são preditores independentes de mortalidade e morbidade (Heist & Ruskin, 2006).

A dissincronia parece representar um processo fisiopatológico que deprime de forma direta a função ventricular, associando-se a uma importante remodelagem, que levam à progressão da IC e, conseqüentemente, aumento do risco de morbidade e mortalidade, com significado prognóstico independente, quer em doentes com QRS alargado ou de duração normal (Bader *et al*, 2004).

1.5.2. A Insuficiência Mitral

A IM ocorre em cerca de 50% dos doentes com disfunção sistólica do VE (Solis *et al*, 2009).

A remodelagem do VE, quando origina dilatação da cavidade, leva a disfunção valvular resultando em IM funcional. Isto acontece devido ao aumento do diâmetro do anel mitral e ao deslocamento posterior e apical dos músculos papilares, que aumentam a sua distância aos folhetos da válvula mitral. Deste modo, há um estiramento (tethering) do aparelho sub-valvular e deformação em tenda da válvula - tenting, com consequente perda de coaptação dos folhetos valvulares (Hung *et al*, 2005; Ribeiras, 2009).

Por sua vez, a presença da IM origina e exacerba a sobrecarga de volume do VE, o que contribui ainda mais para a sua dilatação e progressiva deterioração da função e aumento da gravidade da IM. Os atrasos de condução elétrica, como o bloqueio AV e BCRE também contribuem de forma independente para este problema (Harding & Cappola, 2007; Hung *et al*, 2005).

A IM contribui significativamente para o mau estado hemodinâmico dos pacientes com IC e é associada ao agravamento dos sintomas clínicos e diminuição na capacidade de exercício. A gravidade da IM também tem sido associada com um prognóstico desfavorável em termos de mortalidade e hospitalizações (Harding & Cappola, 2007).

1.6. Co-morbilidades frequentes na IC

As co-morbilidades frequentemente acompanham a IC e estão associadas a progressão da doença, decréscimo na qualidade de vida e são preditores de mau prognóstico (McMurray *et al*, 2012).

As co-morbilidades mais frequentemente encontradas num paciente com IC são: insuficiência renal crónica (IRC), anemia, disfunção hepática, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), Diabetes *mellitus*, caquexia, asma, síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), depressão e obesidade (McMurray *et al*, 2012; Van Deursen *et al*, 2012).

O processo fisiopatológico subjacente à interação entre a IC e estas co-morbilidades é complexo e permanece ainda pouco explicado. Apesar dos fatores de risco em comum, é razoável que alguns fatores associados à IC possam causar estas co-morbilidades. Processos inflamatórios, ativação neurohormonal e alterações hemodinâmicas são potenciais fatores desencadeadores das co-morbilidades (Van Deursen *et al*, 2012).

A FA também tem uma elevada prevalência em pacientes com IC, associada a um mau prognóstico (Wojtkowska *et al*, 2006).

1.7. Diagnóstico da IC

A anamnese, contituida por uma história clínica e um exame objetivo detalhado, consiste numa ferramenta essencial no diagnóstico da IC.

O diagnóstico da IC faz-se através de sinais e sintomas típicos (Tabela 3). Contudo, como a maior parte destes achados não são altamente sensíveis nem específicos para a IC, a sua ausência não exclui necessariamente a possibilidade do paciente ter IC (Massie *et al*, 2001).

A IC tem como principais sintomas a dispneia e fadiga (McMurray *et al*, 2012). No início da IC, a dispneia é observada apenas ao esforço, entretanto com o avançar da doença esta passa a ocorrer com atividades menos extenuantes até que aparece em repouso. O mecanismo mais importante para a dispneia é a congestão pulmonar com acumulação de líquido intersticial ou intra-alveolar. O edema pulmonar também pode-se manifestar por tosse. A congestão pulmonar também leva a ortopneia e dispneia paroxística noturna (McMurray *et al*, 2012).

O exame objetivo cuidadoso é sempre preconizado na avaliação de pacientes com IC. O propósito é auxiliar na determinação da causa da IC como também avaliar a severidade, ajudar a estabelecer uma causa para o sintoma, avaliar a gravidade e a progressão da doença e determinar o prognóstico (Dickstein *et al*, 2008).

A IC é uma síndrome com sinais típicos, que são encontrados no exame objetivo, ajudando no diagnóstico (McMurray *et al*, 2012).

Observa-se taquicardia, causada pela atividade simpática aumentada. A taquipneia é devida a congestão pulmonar que estimula a respiração rápida e curta característica da

dispneia da IC. A PA sistólica está geralmente diminuída na IC avançada por causa da disfunção severa do VE e conseqüente baixo DC. É possível que a pressão de pulso esteja diminuída, refletindo a redução no volume sistólico, a PA diastólica pode estar elevada em consequência da vasoconstrição generalizada e a pressão venosa jugular encontra-se elevada.

Ao examinar o abdómen e extremidades, devido à congestão venosa sistêmica, observa-se hepatomegalia, edema periférico resultante da retenção de líquidos e sua conseqüente acumulação, refluxo hepatojugular e ascite. A vasoconstrição periférica leva a extremidades frias e a cianose nos lábios.

Com a IC severa, pode existir marcada perda de peso e caquexia, o que se associa a um prognóstico reservado.

Tabela 3 - Manifestações clínicas habituais na IC

| Característica clínica predominante | Sintomas | Sinais |
|--|---|---|
| Edema/ Congestão periférica | Dispneia Cansaço Anorexia | Edema periférico Pressão venosa jugular elevada Edema pulmonar Hepatomegalia, ascite Sobrecarga hídrica Caquexia |
| Edema pulmonar | Dispneia Ortopneia Dispneia paraxística noturna | Fervores crepitantes pulmonares Derrame pleural Taquicardia Taquipneia |
| Choque cardiogénico (síndromas de baixo débito) | Confusão Fraqueza Extremidades frias | Anúria ou oligúria PA sistólica <90mmHg Má perfusão periférica |
| PA elevada (IC hipertensiva) | Dispneia | PA habitualmente elevada HVE e FEVE preservada |
| Insuficiência direita | Dispneia Fadiga | Evidência de disfunção do VD Pressão venosa jugular elevada Edema periférico Hepatomegalia Congestão intestinal |

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HVE – hipertrofia do ventrículo esquerdo; IC – insuficiência cardíaca; PA – pressão arterial; VD – ventrículo direito.

Adaptado de McMurray *et al*, 2012

Estes sintomas e sinais são muitas vezes difíceis de interpretar e quase todas as manifestações clínicas podem também ser provocadas por outras patologias, havendo uma grande necessidade de excluí-las (Tabela 3) (Dickstein *et al*, 2008).

A avaliação de sinais e sintomas também é importante na avaliação clínica da IC para monitorizar a resposta à terapia e no caso de persistência ou agravamento de sintomas, apesar de terapêutica farmacológica otimizada (TFO), indica a necessidade de terapia adicional (McMurray *et al*, 2012).

1.7.1. Exames complementares de diagnóstico

Segundo as recomendações da ESC, para o diagnóstico da IC, para além da presença de sintomas e sinais, após anamnese e o exame físico, para se estabelecer, em definitivo, o diagnóstico é necessária uma evidência objetiva da disfunção cardíaca. Esta evidência é obtida através de exames complementares de diagnóstico, uma vez que estes sinais e sintomas não são específicos apenas da IC (McMurray *et al*, 2012).

1.7.1.1. Ecocardiograma

Segundo as recomendações da ESC para a IC, a Ecocardiografia transtorácica ocupa um lugar de destaque no diagnóstico precoce e também na avaliação da IC, sendo referida como a “técnica diagnóstica que, isoladamente e de forma simples e mais útil, permite a avaliação dos doentes com IC”, como resultado da sua capacidade em fornecer completa informação e quantificação das alterações típicas relativas à função ventricular esquerda, em relação à anatomia cardíaca e à etiologia da IC, “de modo não-invasivo e com alta acuidade” (Tabela 4) (McMurray *et al*, 2012).

Tabela 4 - Anormalidade típicas no ecocardiograma de um paciente com IC

| Parâmetros | Anormalidade | Implicação clínica |
|----------------------------|--|---|
| Função Sistólica | | |
| FEVE | redução ligeira < 55%, disfunção moderada < 44% disfunção severa < 35%; | Disfunção sistólica global |
| Fração Encurtamento | Reduzida (<25) | Disfunção sistólica radial do VE |
| Função regional | Hipocinesia, acinesia ou discinesia | Isquemia, Miocardiopatia, miocardite |
| - Diâmetro Diastólico | Aumentado (≥ 60 mm) | Sobrecarga de volume |
| - Diâmetro Sistólico | Aumentado (>45mm) | |
| VTI da CSVE | Reduzido (<15cm) | Volume de ejeção diminuído |
| Função diastólica | | |
| Disfunção diastólica do VE | Anormalidade no padrão de fluxo transmitral (E/A), velocidade tecidual E' e no E/E'; | Indica o grau de disfunção diastólica e a pressão de enchimento do VE |
| Volume indexado da AE | Aumentado (>34mL/m ²) | Doença mitral |
| Índice de massa do VE | Aumentado | VE remodelado e disfuncionante pela dilatação; HTA, Estenose Ao, MCH. |
| Função Valvular | | |
| Estrutura e função | Estenose Ao e IM | Causa ou consequência da IC |
| Outros parâmetros | | |
| Função VD | Diminuída (TAPSE <16mm) | Disfunção sistólica do VD |
| Velocidade de pico da IT | Aumentada (>3,4m/s) | Aumento da pressão sistólica do VD |
| PSAP | Aumentada (>50mmHg) | HTP |
| Veia Cava inferior | Dilatada, sem colapso inspiratório | Aumento da pressão da AD, Disfunção do VD, sobrecarga de volume, HTP |

Ao – Aorta; AD – Aurícula direita; CSVE – Câmara de saída do ventrículo esquerdo; E/e' – quociente entre a onda E do fluxo mitral e onda e' do doppler tecidual; EAM – Enfarte agudo do Miocárdio; FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HTA – Hipertensão arterial; HTP – hipertensão pulmonar; IM – Insuficiência mitral; IT – Insuficiência tricúspide; MCH – Miocardiopatia hipertrófica; PSAP – Pressão sistólica na artéria pulmonar; TAPSE – Excursão sistólica do anel tricúspide; VE – ventrículo esquerdo; VD – Ventrículo direito; VTI – Integral da velocidade-tempo.

Adaptado de McMurray *et al*, 2012.

1.7.1.2. ECG e Holter

As alterações electrocardiográficas são frequentes nos pacientes com IC, com grande valor para o diagnóstico etiológico, uma vez que podemos encontrar alterações que nos sugiram cardiopatia isquémica. Também obtemos informação sobre perturbações da condução ou do ritmo. O valor preditivo negativo de um ECG normal excluir uma disfunção ventricular esquerda ultrapassa os 90% (McMurray *et al*, 2012).

O Holter não tem interesse no diagnóstico de IC, mas pode ajudar a estudar as arritmias que podem cursar com IC (McMurray *et al*, 2012).

1.7.1.3. Hematologia e Bioquímica

As análises laboratoriais recomendadas bem como o seu contributo para o diagnóstico são apresentados na tabela 5 (McMurray *et al*, 2012).

Tabela 5 - Análises laboratoriais recomendadas na abordagem inicial de um paciente com IC

| Tipo de Análise | Alteração | Orientação para o diagnóstico |
|-----------------------------|-----------------------------------|--|
| Hemograma | Anemia | -A anemia é um fator precipitante de IC, associada a um aumento do risco de morbilidade e mortalidade |
| | Elevação do Hematócrito | - Causada por patologia pulmonar; má formação arteriovenosa pulmonar ou por doença cardíaca congénita |
| Creatinémia e Urémia | Elevação | Essenciais para avaliação da função renal cuja disfunção é traduzida num aumento destes parâmetros; pode simular, agravar ou ser consequência da IC; pacientes com HTA ou diabetes também têm estes valores elevados, que podem lesar tanto o rim como o coração |
| Ionograma | Sódio Potássio | Podem ocorrer alterações em pacientes que utilizam diuréticos; a hiponatrémia pode ser dilucional, sendo um sinal de gravidade |
| Enzimas hepáticas | Diminuição | Pode ser resultante da congestão hepática devido a IC |
| Urina | Proteinúria Glicosúria | Indicam disfunção renal ou diabetes |
| Função tiroidea | Hipotiroidismo Hipertiroidismo | Podem cursar com IC ou agravar um IC já existente |
| Ácido Úrico | Elevação | Elevado em casos de IC |
| Proteína C Reativa | Elevação | Elevada em casos de IC |
| Troponinas | Elevadas | IC severa, isquémia prolongada, falência renal |

IC – Insuficiência Cardíaca; HTA – Hipertensão arterial

Adaptado de McMurray *et al*, 2012

1.7.3.4. Peptídeos Natriuréticos

Diversos estudos demonstraram uma relação direta entre o aumento das concentrações plasmáticas de Peptídeos Natriuréticos (PN) e a diminuição da função cardíaca, sendo portanto úteis no diagnóstico de IC, mesmo quando após avaliação ecocardiográfica se conclui não existir nenhuma depressão da função cardíaca (McMurray *et al*, 2012).

Os PN são um grupo de hormonas caracterizadas por uma estrutura química e função semelhantes que formam o sistema natriurético que tem como principal função a promoção da natriurese e diurese. Os PN também exercem efeitos na circulação, tais como vasodilatação, promovendo o relaxamento das células do músculo dos vasos e regulação da secreção de progesterona, endotelina e vasopressina, redução da apoptose, bem como atuando como antagonistas do sistema simpático e do sistema renina-aldosterona-angiotensina (Anand-Srivastava, 2005; Cowie & Mendez, 2002).

O sistema dos PN cardíacos é precocemente ativado na IC, com os níveis plasmáticos desses peptídeos elevados, uma vez que são ativados sempre que o coração sofre uma agressão, secretados pelos cardiomiócitos em resposta à sobrecarga de volume e pressão nas câmaras cardíacas (Seixas-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

O PN do tipo B – o BNP é libertado pelos cardiomiócitos em resposta a uma sobrecarga de pressão e volume e libertado maioritariamente pelos ventrículos, encontrando-se em concentrações elevadas nos pacientes com IC (McMurray *et al*, 2012).

1.7.3.5. Radiografia do Tórax

Constitui um elemento essencial no processo de diagnóstico da IC e permite avaliar sinais de congestão pulmonar, edema pulmonar e cardiomegália, compatíveis com IC e pode revelar causas pulmonares e torácicas importantes de dispneia, sendo útil no diagnóstico diferencial. É importante notar que uma disfunção sistólica grave pode estar presente sem cardiomegália na radiografia do tórax (McMurray *et al*, 2012).

1.7.3.6. Exames adicionais

Nos doentes em que o Ecocardiograma não consegue fornecer informação adequada ou para pesquisas adicionais em doentes com doença coronária, existem vários exames não invasivos comumente usados no diagnóstico e avaliação da IC como a Ressonância Magnética Cardíaca (RMC), a tomografia cardíaca computadorizada e imagem por radionuclídeos (McMurray *et al*, 2012).

A RMC é um exame dispendioso, com um alto grau de exatidão e reprodutibilidade e é utilizada para avaliar volumes ventriculares esquerdo e direito, função global, cinética segmentar, espessura miocárdica, massas miocárdicas e tumores, válvulas cardíacas, deformações congénitas e doença pericárdica.

A tomografia por emissão de fotões (SPECT) é útil para avaliar isquémia e viabilidade na suspeita de doença coronária, providenciando informação prognóstica e diagnóstica. A angiografia permite quantificar a FEVE, volumes cardíacos e analisar a dinâmica de enchimento do VE, porém expõe o doente a radiação ionizante.

A avaliação da função pulmonar por provas de função respiratória tem um papel de menor valor no diagnóstico de IC, sendo no entanto útil para demonstrar ou excluir doenças pulmonares causadoras de dispneia.

Os testes de exercício são úteis para avaliação objetiva da capacidade de exercício e sintomas de esforço como a dispneia e a fadiga. O teste de caminhada dos 6 minutos (TC6M) tem valor prognóstico, sendo um teste simples, reprodutível, frequentemente aplicado para verificar a capacidade funcional sub-máxima e a resposta à terapia. A Prova de Esforço permite avaliar o valor do pico de consumo de oxigénio (VO_2) e o limiar anaeróbico, que são indicadores úteis da capacidade funcional do paciente. A sua principal aplicação é para estabelecimento de prognóstico pois para o diagnóstico tem um valor limitado, uma vez que o valor do pico de consumo de oxigénio e a resposta ventilatória ao exercício são variáveis major de prognóstico.

1.8. Opções terapêuticas

O tratamento da IC envolve um grande número de opções com o objetivo comum de reduzir a mortalidade e aumentar a sobrevida, prevenir e reduzir internamentos por agravamento da IC, prevenir a evolução da doença, aliviar os sintomas e sinais e aumentar a capacidade de exercício (McMurray *et al*, 2012).

As modalidades de tratamento podem ser agrupadas em três áreas:

- Tratamento farmacológico;
- Controlo de fatores de risco e modificação comportamental;
- Procedimentos mecânico-cirúrgicos.

1.8.1. Tratamento farmacológico

A fisiopatologia da IC é marcada por importantes alterações neurohumorais, tais como aumento da atividade nervosa simpática, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e elevada liberação de arginina vasopressina. Essas modificações têm correlação direta com a progressão e o prognóstico da IC (Sexias-Cambão & Leite-Moreira, 2009).

O bloqueio neurohumoral triplo por meio de beta-bloqueadores (BB), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA's) e antagonistas da aldosterona (MRA) constitui a terapêutica-alvo da IC, usados em conjunto com um diurético para alívio dos sintomas e sinais de congestão (Tabela 6) (McMurray *et al*, 2012).

O tratamento com IECA permite melhorar a função ventricular e o bem-estar do doente, reduzir os internamentos por agravamento da IC e aumentar a sobrevivência. Recomenda-se um antagonista do recetor da angiotensina (ARA) como alternativa para doentes intolerantes aos IECA.

Os BB, adicionados aos IECA, proporcionam uma diminuição adicional da progressão da doença, das hospitalizações e da mortalidade e melhoram a condição clínica dos doentes. Os BB levam, geralmente, a uma melhoria substancial da FEVE e são anti-isquémicos, sendo, provavelmente, mais efetivos em reduzir o risco de MS e levam a uma maior redução na mortalidade por todas as causas (McMurray *et al*, 2012). Apenas

três fármacos da categoria dos BB apresentam comprovada eficácia na IC: carvedilol, metoprolol e bisoprolol (Batlouni & Albuquerque, 2000).

Os antagonistas da aldosterona (MRA), como a espironolactona, previnem a fibrose e remodelagem miocárdicas na IC, para além de condicionarem um efeito inotrópico negativo (Karl & Weber, 2001). Quando usados como terceiro bloqueador neurohormonal estes fármacos permitem melhorar os sintomas, reduzir as admissões hospitalares por agravamento da IC e aumentar a sobrevivência (McMurray *et al*, 2012).

Os diuréticos desempenham um papel de extrema importância no controlo da sintomatologia da IC, estando recomendados para aliviar os sinais e/ou sintomas de congestão. O seu uso traduz-se numa rápida melhoria da congestão pulmonar e periférica, da dispneia e da intolerância ao exercício físico (Classe de recomendação I, Nível de evidência B) (Dickstein *et al*, 2008).

Tabela 6 - Tratamento farmacológico indicado nos pacientes com IC sintomática (classe funcional NYHA II-IV)

| Recomendação | Classe ^a | Nível ^b |
|--|---------------------|--------------------|
| Um IECA é recomendado, em adição a um BB, para todos os doentes com FEVE \leq 40% para reduzir o risco de internamento por descompensação da IC, bem como a mortalidade | I | A |
| Um BB é recomendado, em adição a um IECA, (ou ARA se o IECA não for tolerado) para todos os doentes com FEVE \leq 40% para reduzir o risco de internamento por descompensação da IC, bem como a mortalidade | I | A |
| Um MRA é recomendado em todos os pacientes com sintomas persistentes (classe NYHA II-IV) e FEVE \leq 35%, apesar de tratamento com um IECA (ou ARA se o IECA não for tolerado) ou um BB, para reduzir o risco de internamento por descompensação da IC, bem como a mortalidade | I | A |

^aClasse de Recomendação; ^bNível de Evidência

ARA - antagonista do recetor da angiotensina; BB – beta-bloqueante; FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; IC – Insuficiência cardíaca; MRA - antagonistas da aldosterona; NYHA – New York Heart Association.

Adaptado de McMurray *et al* 2012

Existem outras alternativas farmacológicas válidas ou tratamentos em adição para os pacientes com IC (Tabela 7) (McMurray *et al*, 2012).

Tabela 7 - Tratamentos farmacológicos adicionais com benefícios recomendados na IC sintomática

| Recomendação | Classe^a | Nível^b |
|--|---------------------------|--------------------------|
| Antagonistas dos receptores da angiotensina | | |
| Recomenda-se para reduzir o risco de hospitalização e risco de mortalidade em pacientes com FEVE \leq 40% e intolerantes a IECA devido a tosse (deve-se prescrever também BB ou MRA). | I | A |
| Recomenda-se para reduzir o risco de em pacientes com FEVE \leq 40% e persistência de sintomas (Classe NYHA II-IV) apesar de tratamento com IECA e BB, intolerantes a MRA. | I | A |
| Ivabradina | | |
| Deve ser considerada pra reduzir o risco de hospitalização em doentes com RS e FEVE \leq 35%, FC $>$ 70 bpm e persistência de sintomas (Classe NYHA II-IV) apesar de tratamento BB, IECA e MRA (ou ARA) | IIa | B |
| Deve ser considerada pra reduzir o risco de hospitalização em doentes com RS e FEVE \leq 35%, FC $>$ 70 bpm intolerantes a BB. Deve-se prescrever também IECA (ou ARA) e MRA (ou ARA). | IIb | C |
| Digoxina | | |
| Deve ser considerada pra reduzir o risco de hospitalização em doentes com RS e FEVE \leq 45%, intolerantes a BB. Deve-se prescrever também IECA (ou ARA) e MRA (ou ARA). | IIb | B |
| Deve ser considerada pra reduzir o risco de hospitalização quando FEVE \leq 45% e persistência de sintomas (Classe NYHA II-IV) apesar de tratamento com BB, IECA (ou ARA) e MRA (ou ARA) | IIb | B |
| Hidralazina e dinitrato de isossorbido | | |
| Deve ser uma alternativa a um IECA/ARA quando nenhum destes é tolerado, para reduzir o risco de hospitalização e de morte em doentes com FEVE \leq 45% e VE dilatado (ou FEVE \leq 35%). Pacientes também devem tomar BB ou MRA. | IIb | B |
| Deve ser considerado para reduzir o risco de hospitalização e de morte em doentes com FEVE \leq 45% e VE dilatado (ou FEVE \leq 35%) e persistência de sintomas (classe NYHA II-IV) apesar da terapêutica com BB,IECA, ARA ou MRA. | IIb | B |

^aClasse de Recomendação; ^bNível de Evidência

ARA - antagonista do recetor da angiotensina; BB – beta-bloqueante; FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; MRA - antagonistas da aldosterona; NYHA – New York Heart Association.

Adaptado de McMurray *et al*, 2012.

1.8.2. Controlo de fatores de risco e modificação comportamental

Neste grupo enquadra-se um conjunto de medidas destinadas a manter a estabilidade física e a evitar comportamentos conducentes ao agravamento da IC. Estas medidas são parte do sucesso do tratamento e podem influenciar significativamente no alívio dos sintomas, melhoria da capacidade funcional, bem-estar, morbidade e prognóstico (Dickstein *et al*, 2008). São medidas de autocuidado:

- ✓ Atividade física regular e moderada (Classe I, nível de evidência B)
- ✓ Controlo de fatores de risco
 - Cessação Tabágica (Classe I, nível de evidência C)
 - Vigiar a pressão arterial em caso de HTA
 - Controlo do peso (Classe I, nível de evidência C) - O aumento do peso está associado com deterioração na IC e retenção de líquidos. Recomenda-se a perda de peso em pacientes obesos de modo a prevenir a progressão da IC, aliviar sintomas e garantir o bem-estar (Classe IIa, nível de evidência C).
 - Manter bom nível de glicémia em caso de diabético
- ✓ Aderência à terapêutica farmacológica (Classe I, nível de evidência C)

A boa aderência à terapêutica demonstrou decréscimos na mortalidade e morbidade e melhoria do bem-estar (Granger, et al., 2005). Apenas 20% a 60% dos pacientes com IC aderem à terapêutica médica prescrita e ao tratamento não farmacológico (McMurray *et al*, 2012).

- ✓ Recomendações nutricionais
 - Restringir ingestão de sódio (Classe IIa, nível de evidência C)
 - Evitar excesso de líquidos (Classe IIb, nível de evidência C)
 - Ingestão moderada de álcool (Classe IIa, nível de evidência C) - Pacientes com miocardiopatia dilatada alcoólica devem-se abster completamente do álcool (Classe I, nível de evidência C).

1.8.3. Tratamento não cirúrgico com Dispositivos

Aproximadamente metade das mortes nos pacientes com IC, especialmente nos que estão em classe funcional II-III, deve-se a morte súbita (MS), devido a arritmias ventriculares. Deste modo, a prevenção da MS é um objetivo importante no tratamento da IC. Uma vez que o tratamento antiarrítmico específico não é suficiente para reduzir o risco de MS, o Cardioversor Desfibrilhador Implantável (CDI) surge com um papel importante em reduzir o risco de morte por arritmias ventriculares. O CDI, é, assim, indicado para prevenção primária e secundária de MS (Tabela 8) (McMurray *et al*, 2012).

Outro tratamento recomendado para a IC é a Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC), que tem benefícios comprovados por diversos estudos randomizados. Este tema encontra-se desenvolvido no Capítulo III.

Tabela 8 - Recomendações para o uso de CDI num paciente com IC

| Prevenção | | Classe ^a | Nível ^b |
|------------|---|---------------------|--------------------|
| Primária | O CDI é recomendado para reduzir o risco de MS num paciente com IC sintomática (NYHA II-III), FEVE \leq 35% apesar de 3 meses em TMO, sendo expectável que sobreviva por > 1 ano com bom estado funcional | | |
| | • Etiologia isquémica e > 40 após EAM | I | A |
| | • Etiologia não isquémica | I | B |
| Secundária | O CDI é recomendado para reduzir o risco de MS num paciente com instabilidade hemodinâmica causada por arritmia ventricular, sendo expectável que sobreviva por > 1 ano | I | A |

^aClasse de Recomendação; ^bNível de Evidência

CDI – Cardioversor desfibrilhador implantável; EAM – Enfarte agudo do miocárdio; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MS – Morte súbita, NYHA – New York Heart Association; TMO – terapêutica médica otimizada.

Adaptado de McMurray *et al*, 2012

1.9. Prognóstico

A IC está associada a mau prognóstico, com mortalidade anual que oscila entre 5 a 20%, dependendo da sua gravidade, mesmo quando sob terapêutica farmacológica adequada (Machado *et al*, 2006).

Determinar o prognóstico da IC é um processo complexo, uma vez que devem-se considerar as diversas etiologias da IC, idade, co-morbilidades frequentes, variação individual na progressão da doença e resposta à terapêutica. Na tabela 9 encontram-se as variáveis mais consistentemente referidas como preditores independentes de mau prognóstico.

Apesar dos avanços terapêuticos, mesmo quando sob terapêutica adequada, 50% de todos os pacientes com IC morre no espaço de cinco anos após o diagnóstico, e mais de metade dos pacientes em classe funcional IV da NYHA morrem no espaço de um ano (Donal *et al*, 2006; Massie *et al*, 2001; Poole-Wilson *et al*, 2003).

Dados derivados do Estudo de Framingham, indicam que a sobrevivência a 1 ano é de 57% em homens e 64% em mulheres; já a sobrevivência a 5 anos é de 25% em homens e 38% em mulheres (Ho *et al*, 1993 B).

Cerca de 40% dos pacientes internados com IC morrem ou são sujeitos a novo internamento no prazo de um ano (Dickstein *et al*, 2008).

A causa subjacente à IC influencia o prognóstico e, deste modo, a MCD de etiologia isquémica é associada a maior mortalidade quando comparada à MCD idiopática (Felker *et al*, 2000).

A Diabetes *Mellitus* e a doença renal crónica são duas das co-morbilidades mais frequentemente encontradas nos doentes com IC e sabe-se que estão associadas a prognósticos menos favoráveis no desenvolver deste síndrome (Ekundayo *et al*, 2009).

A FEVE também é um dado importante num paciente com IC devido ao seu valor prognóstico: quanto mais reduzida, menor a sobrevida (McMurray *et al*, 2012).

Tabela 9 - Condições associadas a mau prognóstico na IC

| | | |
|---------------------------|--|--|
| Demográficas | Idade Avançada * Etiologia isquêmica * Reanimado de morte súbita * Depressão Diabetes | Disfunção renal Anemia DPOC Má adesão terapêutica |
| Clínicas | Classe Funcional III-IV * Internamento recente por IC * Hipotensão * Alterações respiratórias do sono HTP | Taquicardia Fervores de estase Estenose Aórtica IMC baixo |
| Eletrofisiológicas | QRS alargado * Alternância da onda T Baixa variabilidade da FC Arritmias ventriculares | FA Taquicardia Ondas Q HVE |
| Laboratoriais | BNP/NT pro-BNP muito elevados* Hiponatremia * Troponina elevada * Biomarcadores elevados, ativação neurohormonal* | Creatinina elevada Bilirrubina elevada Anemia Ácido úrico elevado |
| Ecocardiográficas | FEVE deprimida * Volumes VE aumentados Pressão de enchimento do VE elevada | Disfunção VD IC baixo Padrão restritivo de enchimento mitral |
| Funcionais | Capacidade de esforço reduzida VO ₂ máximo reduzido * Respiração periódica | Pequena distância no TC6M |

(*=preditor forte)

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; FA – Fibrilhação auricular; FC – Frequência cardíaca; FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HTP – hipertensão pulmonar; HVE – hipertrofia do VE IC – índice cardíaco; IC – Insuficiência cardíaca; IMC – índice de massa corporal; TC6M – teste de caminhada dos 6 minutos; VE – Ventrículo esquerdo; VD – Ventrículo direito

Adaptado de McMurray *et al*, 2012

1.10. Morte Súbita na IC

A morte dos pacientes com IC ocorre por uma de duas causas: progressão da doença (falha de bomba) ou por morte súbita (MS) (Poole-Wilson *et al*, 2003).

Define-se MS cardíaca como morte natural não esperada, após curto período de tempo, geralmente menor ou igual a uma hora, desde o início dos sintomas; ou morte não testemunhada detetada em 24 horas, num indivíduo sem sintomas prévios com ou sem doença cardíaca conhecida (Machado *et al*, 2006).

Pacientes com IC têm um risco cinco a seis vezes maior de MS comparativamente a indivíduos sem essa situação. Embora a incidência de MS aumente com a gravidade da

IC, no *Maastricht Circulatory Arrest Registry* nos pacientes com esta patologia, a maioria dos indivíduos com MS não tinha patologia cardíaca conhecida. Este aspeto dificulta a elaboração de uma estratégia preventiva (Machado *et al*, 2006).

O mecanismo de morte na IC relaciona-se com a sua gravidade. À medida que aumenta a gravidade da IC e que a disfunção do VE se acentua, aumenta também a mortalidade total e a MS. No entanto, percentualmente o peso da MS na mortalidade total diminui. Assim na IC ligeira a moderada (classes II e III da NYHA), a MS é a principal causa de morte, representando dois terços da mortalidade total. Já na IC mais grave, a MS perfaz um terço da mortalidade, sendo a IC progressiva a principal causa de morte (Machado *et al*, 2006).

O estudo ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) identificou vários marcadores associados a MS nos pacientes com IC, nomeadamente a idade avançada, a cardiopatia isquémica, a elevação da creatinina sérica e o sexo masculino, embora este último não tenha sido estatisticamente significativo (Poole-Wilson *et al*, 2003).

O mecanismo de MS na IC não é fácil de determinar, embora a cardiopatia isquémica tenha grande peso etiológico (Cleland *et al*, 2002). O estudo ATLAS demonstrou, com base em dados de autópsia, que o EAM era o principal mecanismo de morte na IC, sendo responsável por 40% das MS (Poole-Wilson *et al*, 2003).

As causas arrítmicas podem ser o evento primário conduzindo à MS ou o fator determinante da mesma, em consequência de outra situação como por exemplo EAM. Estudos com CDI sugerem que as arritmias são a causa de metade das MS em doentes com IC secundária a cardiopatia isquémica, não havendo dados consistentes para outras causas de IC. O tipo de arritmia está relacionado com gravidade da IC. Em fases menos avançadas, a taquicardia ventricular e a fibrilhação ventricular são as arritmias mais associadas a MS. Contudo, aceita-se, porém, que a MS também pode dever-se a bradiaritmias, sobretudo na IC avançada. Existem diferentes mecanismos da susceptibilidade às arritmias num coração insuficiente. Podem surgir de forma secundária a um EAM ou espontaneamente por vias de reentrada arritmogénicas no VE ou automaticidade desencadeada no contexto de estiramento ventricular e tensão excessiva da parede (Machado *et al*, 2006).

Por outro lado, existem várias situações vasculares, que são mais frequentes em doentes com IC, como o tromboembolismo pulmonar (TEP), acidentes vasculares cerebrais (AVC) ou rutura de aneurisma, e podem apresentar-se de forma catastrófica com colapso cardio-circulatório com MS por dissociação eletromecânica (Machado *et al*, 2006).

No paciente com IC, há um maior risco de trombose venosa, devido a congestão e estase venosa, associado a um menor débito cardíaco. Por outro lado, fenómenos embólicos sistémicos são favorecidos pela presença de FA concomitante (Crijns *et al*, 2001).

Também a HVE é um dos principais fatores de risco de MS em pacientes com cardiopatia, havendo mesmo uma relação linear entre a espessura da parede do ventrículo e o risco de MS, e uma relação positiva entre a massa ventricular esquerda e arritmias ventriculares complexas (Spirito *et al*, 2000).

Apesar de haver um maior risco de MS em doentes com IC por cardiopatia isquémica, também surge noutras formas de cardiopatia, consequência de fibrose difusa, hipertrofia do miocárdio, alterações neuro-hormonais, hidroelectrolíticas e metabólicas (Machado *et al*, 2006).

A estratificação de risco é um dos aspetos primordiais quando se aborda a MS em doentes com IC. A etiologia da IC é decisiva para identificar grupos de risco. Pacientes com doença coronária ou EAM prévio têm maior risco de fibrilhação ventricular (FV) durante períodos de isquémia e de fenómenos de reentrada nas cicatrizes de enfarte, mecanismos arritmogénicos muito menos frequentes na IC de outras etiologias (Machado *et al*, 2006).

A FEVE diminuída continua a ser o fator de risco mais importante para a MS, embora para FEVE < 15-20%, a principal causa de morte deixe de ser a MS, e quando súbita deve-se fundamentalmente a bradiarritmias e dissociação eletromecânica.

Capítulo II

2. Arritmias na Insuficiência Cardíaca - Fibrilhação Auricular

A FA é a arritmia cardíaca mantida mais frequente na prática clínica e nos pacientes com IC. A FA e a IC predis põem-se mutuamente uma vez que a FA pode ser a causa ou consequência da IC (McMurray *et al*, 2012).

A FA é uma arritmia supraventricular, definida como a atividade auricular elétrica e mecânica desorganizada com falta de contração auricular efetiva e uma resposta ventricular irregular. As consequências hemodinâmicas da FA, incluindo a elevação da FC, pressões de enchimento elevadas e dissincronia aurículo-ventricular contibuem para a deterioração da função ventricular (Heist & Ruskin, 2006). Deste modo, a FA compromete o enchimento adequado do VE, o DC, a capacidade de exercício e o fluxo periférico, exacerbando os sintomas e reduzindo a capacidade funcional. A FA pode também diminuir a pressão sanguínea e prejudicar a perfusão renal (Lip *et al*, 2001).

Por um lado, vários mecanismos presentes na IC predis põem para FA tanto pela criação de um substrato como de um gatilho para desencadear a arritmia. Por outro lado, a FA origina disfunção do VE e constitui um fator de risco forte e independente para o desenvolvimento de IC (Camm *et al*, 2010).

Além disso, estas duas patologias partilham vários fatores de risco em comum sendo frequente coexistirem no mesmo paciente (Camm *et al*, 2010). Isoladamente, ambas têm uma prevalência e incidência crescentes, são responsáveis por uma significativa mortalidade, morbidade e são das principais fontes de despesa em cuidados de saúde e quando associadas os números aumentam (Heist & Ruskin, 2006; Lloyd-jones *et al*, 2004; Maisel & Stevenson, 2003; Padeletti *et al*, 2008; Varadarajan, 2006; Wang *et al*, 2003).

2.1. Epidemiologia

A FA é a arritmia cardíaca mantida mais comum, ocorrendo em 1-2% da população em geral e é também a arritmia mais comum em pacientes com IC, estando presente em cerca de 30% dos pacientes (Caldwell *et al*, 2009; Camm *et al*, 2010; Kyès *et al*, 2006; Maisel & Stevenson, 2003; Varadarajan *et al*, 2006; Wojtkowska *et al*, 2006).

Esta arritmia afeta mais o género masculino do que o feminino e a sua prevalência aumenta com a idade, duplicando a partir dos 50 anos, desde 0.5% entre os 40 e os 50 anos até 5 a 15% aos 80 anos (Camm *et al*, 2010).

A incidência de FA em pacientes com IC no estudo PRIME II foi de 4%, havendo um risco de desenvolver FA cinco a seis vezes superior nestes pacientes (Hampton, 1997).

O *The Cardiovascular Health Study* avaliou adultos com idades iguais ou superiores a 65 anos, indicando uma incidência de 22.4 por 1000 pessoas/ano (Mozaffarian *et al*, 2008).

No *Rotterdam Study*, que avaliou 7983 indivíduos com 55 ou mais anos, a taxa global de incidência de FA foi de 9.9 por 1000 pessoas/ano, correspondendo a 11.5 por 1000 pessoas/ano no sexo masculino e a 8.9 por 1000 pessoas/anos (Heeringa *et al*, 2006).

O estudo FAMA avaliou a prevalência de FA na população portuguesa com 40 ou mais anos em 2.5%, sem diferenças significativas entre sexos. Constatou-se uma correlação positiva e significativa com a idade (Gráfico 2) (Bonhorst *et al*, 2010 A).

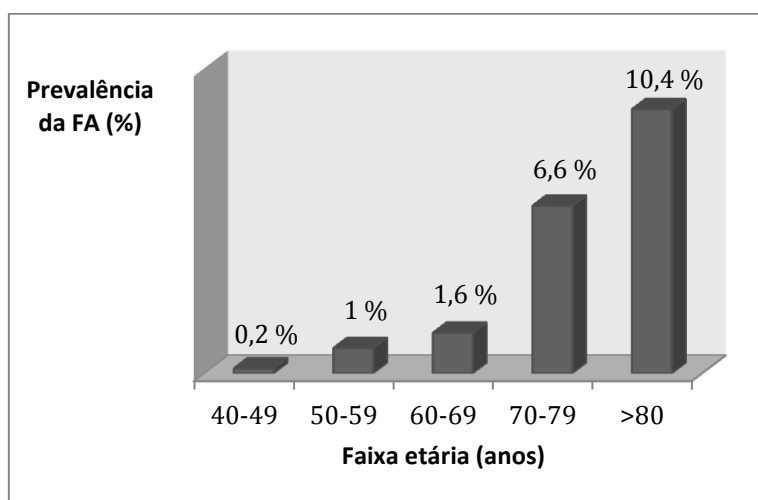


Gráfico 2 - Prevalência da FA na população portuguesa com mais de 40 anos

Adaptado de Bonhorst *et al*, 2010 A

Diversos estudos transversais e prospectivos apontam para uma prevalência global de FA inferior a 1% nos indivíduos com menos de 55 anos. Num estudo em mais de 150 mil indivíduos realizado a nível da população francesa com mais de 30 anos, a prevalência global de FA não ultrapassou os 0.3%, enquanto num estudo espanhol, que englobou 748 indivíduos, com idade entre 25 e 74 anos, a prevalência encontrada foi de 1.1%. Estudos com origem nos Estados Unidos da América apontam para prevalências da ordem dos 4 a 6% em grupos com idade acima dos 65 anos (Bonhorst *et al*, 2010 B).

No *Euro Heart Survey*, a prevalência de FA paroxística foi de 15% e de FA permanente de 4% (Fuster, 2006).

A FA está associada com uma significativa mortalidade e morbilidade e gastos em cuidados de saúde, sendo o diagnóstico mais comum nas hospitalizações por arritmia, contribuindo para cerca de um terço dessas hospitalizações (Lip *et al*, 2001; Camm *et al*, 2010).

A FA tem uma maior prevalência em pacientes com IC e patologia valvular (Camm *et al*, 2010). No *Framingham Heart Study*, no primeiro diagnóstico de FA, 26% dos pacientes tinham um diagnóstico prévio ou concomitante de IC e 16% depois desenvolveram IC. Da mesma forma, no primeiro diagnóstico de IC, 24% dos pacientes tinham diagnóstico prévio ou concomitante de FA, e 17% mais tarde desenvolveu FA. Este estudo também mostrou que os pacientes com IC que desenvolvem FA têm quase o dobro do risco de mortalidade do que aqueles que permanecem em RS (Wang *et al*, 2003).

Na IC, a prevalência de FA está relacionada com a classe funcional da NYHA. A prevalência da FA aumenta de 5% em classe I, para 50% em classe IV (Caldwell *et al*, 2009; Kiès *et al*, 2006; Maisel & Stevenson, 2003).

A FA está associada ao aumento da mortalidade e morbilidade em pacientes com IC, constituindo um ciclo vicioso na deterioração da função cardíaca na IC e provocando o agravamento desta síndrome (Caldwell *et al*, 2009; Lellouche *et al*, 2007; Padeletti *et al*, 2008; Wang *et al*, 2003).

2.2. Classificação

A FA é uma doença crónica evolutiva. Clinicamente, a ESC recomenda a distinção entre cinco tipos de FA, baseados no padrão temporal da sua apresentação e duração (Camm *et al*, 2010).

O paciente que apresentar FA pela primeira vez é considerado um paciente com primeiro episódio diagnosticado de FA, independentemente da duração da arritmia ou da presença e gravidade dos sintomas relacionados com a FA.

A FA paroxística termina espontaneamente, normalmente até às 48h. Embora a FA paroxística possa durar até 7 dias, as primeiras 48h são clinicamente relevantes. Decorrido este período, a probabilidade de conversão espontânea é baixa e deve ser equacionada a administração de terapêutica anticoagulante.

A FA persistente está presente quando um episódio de FA dura mais de 7 dias ou tem de ser terminado por cardioversão, quer farmacológica quer elétrica.

A FA persistente de longa duração persiste durante um ano ou mais até se decidir adotar uma estratégia de controlo do ritmo

A FA permanente existe quando o paciente e o médico aceitam a presença de arritmia. Portanto, as intervenções de controlo do ritmo não são, por definição, visadas em pacientes com FA permanente. Caso seja adotada uma estratégia de controlo do ritmo, a FA é redenominada “FA persistente de longa duração”.

2.3. Mecanismos fisiopatológicos

O início e a perpetuação da FA requererem tanto a existência de um evento iniciador como um substrato tecidual auricular anómalo para manutenção da arritmia (Camm *et al*, 2010; Markides & Schilling, 2003).

Na génese da FA estão implicadas alterações a nível da formação dos impulsos (automatismo), do período refratário e da velocidade de condução do tecido auricular. Estas alterações disrítmicas vão ser responsáveis por fenómenos iniciadores focais e por mecanismos de perpetuação, o chamado substrato disrítmico (Sousa, 2002).

Diferentes teorias foram apresentadas nas últimas décadas, sendo que os possíveis mecanismos deram lugar a muita controvérsia. Atualmente, acredita-se que, tanto o mecanismo focal – Teoria Focal - como fenômenos de reentrada de múltiplas *wavelets* – Teoria dos múltiplos circuitos de reentrada - estão envolvidos na fisiopatologia da FA, tendo um papel tanto no despoletar de episódios como na sua perpetuação (Figura 3) (Sousa, 2002).

Ao longo dos tempos, diferentes investigadores têm defendido uma ou outra destas anomalias como a fundamental. Do ponto de vista clínico, a importância relativa destes mecanismos está relacionada com o tipo de cardiopatia presente. Assim, em pacientes sem cardiopatia orgânica e FA paroxística, a teoria focal é mais relevante, podendo a simples ablação dos focos ectópicos conduzir à supressão dos episódios arrítmicos, enquanto em doentes com cardiopatia e dilatação auricular ou FA crónica, os fenômenos de reentrada serão os responsáveis (Aragão, 2007; Sousa, 2002).

2.3.1. Teoria dos mecanismos focais

Os mecanismos focais potencialmente contribuem para o início e perpetuação da FA e podem envolver tanto a atividade *trigger* (focos ectópicos) como a reentrada (Camm *et al*, 2010).

Uma origem focal para o aparecimento da FA é suportada por modelos experimentais, baseando-se no conceito de que todos os episódios de FA são precedidos de atividade ectópica auricular. Assim, as extrassístoles muito precoces, provenientes de focos ectópicos induzem a FA que persiste apenas em zonas isoladas do miocárdio auricular, perpetuando-se por fenômenos de reentrada de múltiplas *wavelets* num substrato auricular anormal. Esta teoria adquiriu maior importância quando se conseguiu fazer ablação destes focos, extinguindo a FA (Aragão, 2007; Markides & Schilling, 2003).

Haïssaguerre *et al* (1998) identificaram 69 focos ectópicos em 45 pacientes. Em 4 pacientes, identificaram os “focos auriculares”: localizados no músculo auricular da aurícula direita (AD) em três pacientes e localizados na aurícula esquerda (AE) posterior num dos pacientes. Os “focos venosos” foram identificados nas veias pulmonares (VP) em 41 pacientes, num total de 65 focos (94%): 31 focos na VP esquerda superior, 17 focos na VP direita superior, 11 focos na VP esquerda inferior e 6

focos na VP direita inferior. Desta forma, concluíram que as VP são a maior fonte de focos ectópicos, que respondem a ablação por radiofrequência.

Os miócitos do tecido auricular adjacente às VP têm período refratário mais curto que outras partes da aurícula, sendo mais curto na zona distal da veia pulmonar, reunindo as condições para a sustentabilidade do fenómeno de reentrada devido a potenciais de ação transmembranares mais lentos e curtos, que se traduz por um encurtamento no período refratário e uma velocidade de condução mais lenta. A orientação das fibras dos miócitos na parede posterior da AE contribui para uma condução mais lenta e descontínua. Deste modo, a parede posterior e as veias pulmonares constituem o substrato ideal para facilitar a existência e manutenção de fenómenos de reentrada (Everett & Olgin, 2007).

Estes focos ectópicos possuem miócitos capazes de gerar impulsos elétricos espontâneos e disparam rapidamente dando lugar a circuitos de microreentrada, levando a que esta rápida ativação local na AE não se consiga transmitir de forma organizada à AD, traduzindo-se no ECG como um ritmo auricular caótico (Fuster, 2006; Markides & Schilling, 2003).

2.3.2. Teoria das múltiplas ondas de reentrada

A teoria das múltiplas ondas (*wavelets*) de reentrada inicialmente descrita por Moe *et al* (1964) é proposta a partir de um modelo computadorizado de propagação de ativação de FA, em que esta é perpetuada por uma condução contínua de várias ondas independentes, propagadas através do miocárdio auricular de uma forma aparentemente caótica. Estes autores demonstraram a necessidade de uma área mínima de tecido miocárdico e vários circuitos de reentrada, para que a disritmia se mantenha, evitando a sua extinção. Desta forma, a génese e persistência da FA depende da existência de múltiplos circuitos de reentrada. Este número dependeria da superfície auricular, do período refratário e velocidade de condução das fibras musculares envolvidas. A manutenção da FA seria favorecida por aurículas dilatadas, com dispersão e encurtamento dos períodos refratários e aumento dos tempos de condução intra-auricular (Aragão, 2007).

Cerca de 20 anos mais tarde, Allesie *et al* (1985), utilizando múltiplos elétrodos para o mapeamento de sequências de ativação de FA, em animais e humanos submetidos a cirurgia cardíaca, vieram confirmar a teoria de reentrada múltipla de Moe *et al* (1964). Estes “mapas” de ativação auricular mostraram que a presença de impulsos prematuros com bloqueio unidirecional ou por condução anisotrópica são a via final comum do mecanismo responsável pela reentrada (Sousa, 2002).

As *wavefronts* (frentes de onda) propagam-se pelo tecido auricular e são continuamente submetidas a interações de ondas, resultando em *wavebreak* e na geração de novas frentes de onda – *daughter wavelets*, que aleatoriamente reentram no tecido previamente ativado pelas mesmas ou outras *wavelets*. Enquanto o número de frentes de onda não cair abaixo de um nível crítico, as *wavelets* múltiplas irão sustentar a arritmia (Camm *et al*, 2010; Fuster *et al*, 2006).

Durante muitas décadas, esta foi a teoria mais aceita como explicação para os mecanismos de FA, perdendo alguma notoriedade depois de mais informação clínica e experimental. Contudo, mantém-se a noção da existência de um substrato anômalo na perpetuação da arritmia, no qual os fenômenos de reentrada adquirem maior importância (Markides & Schilling, 2003).

Para que se inicie a reentrada é necessária a existência de um circuito potencialmente fechado e um bloqueio unidirecional com uma via acessória de condução mais lenta (Lip *et al*, 2001).

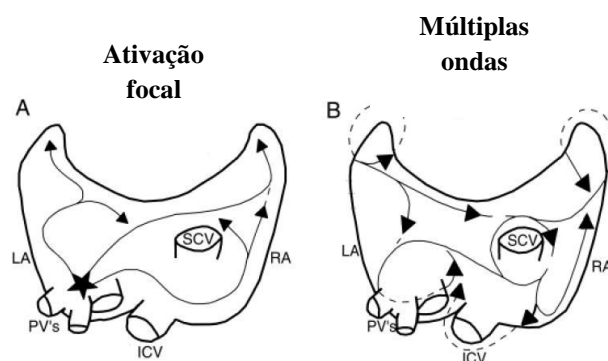


Figura 3 - Vista posterior dos principais mecanismos eletrofisiológicos da FA

Retirado de Fuster *et al*, 2006.

A): um foco (indicado pela estrela) na região das veias pulmonares emite um estímulo. As ondas resultantes representam a condução fibrilatória. **B) Teoria das múltiplas ondas de reentrada:** propagação e reentrada das várias ondas.

2.4. Etiologia, condições associadas e fatores de risco

A FA pode ocorrer em pacientes cardíacos ou não cardíacos (Tabela 10) (Lip *et al*, 2001).

Cerca de 20-25% dos casos de FA persistente são idiopáticos e ocorrem em pacientes jovens sem doença cardíaca de base - FA isolada. Também pode existir em idosos sem doença cardíaca de base, devido, principalmente, a alterações cardíacas degenerativas estruturais e funcionais e rigidez miocárdica, que acompanham o envelhecimento (Fuster, 2006).

As condições cardiovasculares mais comuns associadas a FA incluem doença cardíaca valvular, principalmente patologia mitral, IC, doença coronária e HTA, particularmente se existir hipertrofia do VE (Fuster, 2006).

Tabela 10 - Principais etiologias e fatores potenciadores de FA

| Causas Cardíacas | Causas não-cardíacas |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Aumento da pressão auricular por: • - Hipertensão sistémica ou pulmonar • - Doença valvular (em especial, estenose e IM) • - Tumores, trombos e Massas intracardíacas • IC • Doença cardíaca reumática • Doença coronária • Miocardiopatias (todas as formas) • Doença auricular inflamatória ou infiltrativa <ul style="list-style-type: none"> - pericardite - amiloidose - miocardite - alterações auriculares fibróticas induzidas pela idade • Doenças cardíacas congénitas • Desordens elétricas <ul style="list-style-type: none"> - Disfunção do nóculo Sinusal - Indução por uma taquicardia • Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca | <ul style="list-style-type: none"> • Autonómica (simpático ou parassimpático) • Infecções agudas – pneumonia • Neoplasia pulmonar • Embolia pulmonar • Álcool, tabagismo, drogas • DPOC • Endócrinas – Hipertiroidismo; Feocromocitoma • Alterações no tónus autonómico • Alterações do sistema nervoso autónomo • - Aumento da atividade parassimpática • - Aumento da atividade simpática • Fármaco • Obesidade • Diabetes mellitus • Doença renal crónica • Desordens neurológicas |

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica; FA – Fibrilhação auricular; IC – insuficiência cardíaca; IM – insuficiência mitral

Adaptado de Fuster *et al*, 2006

No estudo de Framingham, a HTA e a diabetes *mellitus* foram considerados fatores de risco independentes para FA, ajustados à idade e a condições predisponentes. Assim, ajustado à idade, a diabetes, encontrada em 25% dos doentes com FA, contribui com um

risco de 1.7 ($p < 0.01$) e de 2.1 ($p < 0.01$) para o sexo masculino e feminino, respetivamente (Camm *et al*, 2010; Kannel & Benjamin, 2008).

A HTA tem menor diferença entre géneros, com um risco de 1.8 para homens e de 1.7 para mulheres ($p < 0.01$). Pela sua alta prevalência, a HTA mostrou-se responsável por mais FA na população (14%) que outro fator de risco qualquer. A pressão sistólica foi mais diretamente relacionada à FA: por um aumento de 20mmHg o risco de desenvolver FA aumenta 1.4 vezes (Kannel & Benjamin, 2008).

A IC promove o aparecimento da FA e a FA agrava a IC e os pacientes que reúnam as duas condições têm um pior prognóstico (Kannel & Benjamin, 2008). A IC sintomática é encontrada em cerca de 30% dos doentes com FA (Camm *et al*, 2010).

O risco para o desenvolvimento de FA é de aproximadamente de 1 em 4 (25%) na população que já atingiu os 40 anos de idade, tanto para os homens como para as mulheres (Camm *et al*, 2010; Lloyd-Jones *et al*, 2004).

O envelhecimento está associado a muitas alterações cardíacas incluindo perda gradual de fibras nodais, fibrose e acumulação de tecido adiposo no nódulo sinusal, fibrose miocárdica e consequente diminuição da distensibilidade, o que predispõe ao desenvolvimento de FA (Everett & Olgin, 2007). Desta forma, a incidência e prevalência da FA aumentam com a idade, duplicando cada década de idade (Camm *et al*, 2010).

O estudo de Framingham, envolvendo dados de 38 anos de seguimento, estimou o risco de vir a desenvolver FA durante a vida, concluindo-se que o sexo masculino tem 1.5 vezes mais risco de desenvolver FA do que o sexo feminino, ajustado à idade e a condições predisponentes (Kannel & Benjamin, 2008).

Alguns dados apontam para que o risco ajustado à idade de desenvolver FA na população de origem africana seja menos que metade do risco da população caucasiana (Fuster *et al*, 2006).

A FA tem um componente familiar, especialmente quando é de início precoce (Camm *et al*, 2010). Deste modo, a FA familiar é definida com FA isolada ocorrendo nos membros de uma mesma família com transmissão autossómica dominante (Fuster, 2006).

No estudo de *Framingham*, verificou-se que o risco de vir a desenvolver FA aumenta cerca de 2 a 3 vezes quando há presença de FA nos membros da família, suportando, assim, a base genética desta arritmia (Kannel & Benjamin, 2008).

É ainda sabido que os fatores genéticos como a obesidade, encontrada em 25% dos pacientes com FA, podem predispor a FA, provavelmente devido a desordens metabólicas (Kannel & Benjamin, 2008).

2.5. Diagnóstico da FA

A FA é encontrada numa grande variedade de quadros clínicos. Tem um amplo espectro clínico, que pode passar desde o assintomático a sintomas vagos, não específicos e não raras vezes, a FA é apenas detetada depois do pacientes apresentar complicações como AVC, tromboembolia ou IC. Os achados clínicos resultam da frequência, irregularidade da resposta ventricular, perda de contração auricular, alteração do enchimento ventricular com conseqüente diminuição do DC (Lip *et al*, 2001).

O diagnóstico de FA é baseado na clínica, exame físico e confirmado com um exame eletrocardiográfico (Fuster, 2006).

Na avaliação de um paciente com FA, a obtenção da história clínica tem vários propósitos. Pretende-se determinar a causa e investigar fatores precipitantes cardíacos ou extra-cardíacos, data do primeiro episódio sintomático, caracterização do padrão de arritmia pela classificação dos episódios em termos de início, duração e frequência, tipo clínico de FA, presença de doença cardíaca de base ou outras condições reversíveis, existência de sintomas associados, presença de doença cardíaca de base ou outras condições reversíveis, modos de término dos episódios e resposta aos fármacos administrados (Fuster, 2006).

A FA pode ser totalmente assintomática e ser descoberta acidentalmente num ECG de rotina ou num Holter de 24h e nestes casos é impossível determinar a duração desta arritmia (Fuster, 2006).

Nos pacientes em FA sintomática, os sintomas variam, dependendo da frequência ventricular, estado funcional subjacente do coração e da duração da FA e muitas vezes apenas as palpitações ou desconforto pré-cordial são mencionados pelo paciente (Fuster,

2006). No entanto, devido às alterações hemodinâmicas pode ocorrer dispneia paroxística, angina, fadiga, hipotensão e tonturas ou ainda síncope (Lip *et al*, 2001).

Também é frequente a poliúria, que pode estar associada à libertação do PN auricular (Fuster, 2006).

O exame físico pode revelar um pulso arritmico na palpação do pulso periférico, pulsações jugulares irregulares, variação na intensidade do primeiro som cardíaco, FC variável e desaparecimento da onda “a” do pulso venoso. Podem ainda ser encontrados sinais sugestivos de doença cardíaca valvular ou de IC (Fuster, 2006).

2.5.1. Exames complementares de diagnóstico

É necessário documentar a FA com ECG para confirmar o diagnóstico – Classe de Recomendação I, Nível de Evidência B (Camm *et al*, 2010).

A FA é definida como arritmia supraventricular com as características seguintes electrocardiográficas (Rodrigues, 2008):

- Intervalos R-R absolutamente irregulares pois a resposta ventricular é típica, completamente inconstante, com condução aurículo-ventricular intacta. A existência de FA com R-R regulares indica que há um bloqueio auriculoventricular completo.
- Ausência de ondas P distintas, uma vez que a morfologia da onda auricular se caracteriza pela irregularidade de ondas caóticas que são irregulares na amplitude e na duração – são as chamadas ondas f, mostrando uma atividade elétrica desordenada, onde a linha isoeletrica é substituída por pequenas ondas irregulares próprias da FA. As derivações onde se vê melhor estas ondas f são em V1, DII, DIII e aVF.
- QRS normal.
- O ciclo da atividade auricular (quando visível), ou seja, o intervalo entre as duas atividades auriculares, é habitualmente variável e < 200ms (>300 batimentos por minuto).

Deve ter-se em conta hipertrofia do VE, sinais de pré-excitação, bloqueios de ramo, e sequelas de um EAM (Fuster, 2006).

Um ecocardiograma transtorácico também deverá ser realizado para avaliar a presença de doença cardíaca subjacente à FA, avaliação das cavidades esquerdas e função ventricular. O ecocardiograma transesofágico é mais sensível e específico na deteção de possíveis fontes de embolia cardiogénica pela identificação de trombos na AE e no apêndice auricular esquerdo (AAE). O ecocardiograma transesofágico deteta trombos no AAE em cerca de 10% dos doentes com FA não valvular e em 20% a 40% dos pacientes com tromboembolismo recente. Deste modo é um exame útil para estratificação do risco tromboembólico e como guia de avaliação antes de cardioversão (Fuster, 2006).

2.6. Prognóstico e riscos associados

Nos pacientes em FA, há um aumento do tamanho e perda de contração mecânica da AE e diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo no apêndice auricular esquerdo, favorecendo a estase sanguínea e a consequente formação de trombos, sendo a FA um fator de risco major tromboembólico e o AAE a principal fonte cardioembólica na FA (Kannel & Benjamin, 2008).

A FA constitui uma importante causa de morbidade, quer por si própria quer pelo risco associado de AVC tromboembólico (Bonhorst *et al*, 2010 B). O risco de AVC num indivíduo com FA é cinco vezes superior ao de um indivíduo em ritmo sinusal (RS) e um em cada 5 AVC são devidos a esta arritmia (Camm *et al*, 2010; Kannel & Benjamin, 2008). No estudo de Framingham, o risco anual de AVC atribuível à FA foi de 1.5% nos participantes entre 50-59 anos e de 23.5% quando a idade atinge os 80-89 anos (Lloyd-Jones *et al*, 2004). Os AVC isquémicos, em associação com FA são muitas vezes fatais, e os pacientes que sobrevivem ficam com mais sequelas e mais probabilidades de sofrer uma recaída do que os pacientes com outras causas de AVC (Camm *et al*, 2010).

A FA é responsável por um terço das hospitalizações por arritmias e pela diminuição da qualidade de vida e capacidade de exercício, em comparação com indivíduos da mesma idade em RS (Camm *et al*, 2010; Heist & Ruskin, 2006; Lip *et al*, 2001; Varadarajan *et al*, 2006).

Um paciente em FA tem um risco de doença cardiovascular cerca de cinco a seis vezes superior ao da população geral, ajustado à idade, sendo a incidência anual de AVC em doentes com FA cerca de 4.5% (Kannel & Benjamin, 2008).

A FA é um fator de risco forte e independente para o desenvolvimento de IC. A FA num paciente com IC leva a uma exacerbação dos sintomas, predispõe a progressão da IC, aumenta o risco tromboembólico e piora o prognóstico (Camm *et al*, 2010).

Comprovou-se que esta arritmia está associada a um aumento para o dobro da taxa de mortalidade, em ambos os sexos, sendo um fator de risco forte e independente tanto para a mortalidade global como para a MS de causa cardíaca (Bonhorst *et al*, 2010 B).

2.7. Terapêutica em pacientes com Insuficiência Cardíaca

O tratamento da FA em pacientes com IC é semelhante ao tratamento geral só para a FA, mas o uso de certos fármacos é restrito, principalmente devido aos efeitos inotrópicos negativos (McMurray *et al*, 2012).

2.7.1 Recomendações para a Terapêutica Antitrombótica

A presença de IC devido à disfunção sistólica é por si um fator de risco para AVC e tromboembolismo, e terapia oral anticoagulante é geralmente indicada quando há FA.

De acordo com as orientações mais recentes da ESC, para a profilaxia do tromboembolismo em pacientes com FA e IC, o risco de AVC deve ser estratificado pelo score CHA₂DS₂-VASc e a recomendação da terapia baseada na presença ou ausência de fatores de risco para AVC e tromboembolismo (Tabela 11) (McMurray *et al*, 2012).

Para uma pontuação CHA₂DS₂-VASc de 0 a terapia antitrombótica não é recomendada e se a pontuação for 1 recomenda-se a terapia antitrombótica, preferencialmente, com um anticoagulante oral ou, em alternativa, um antiagregante. Nos pacientes com uma pontuação ≥ 2 , recomenda-se a anticoagulação oral crónica com um antagonista da vitamina K para manter um tempo de protrombina pelo rácio internacional normalizado (INR) em valores compreendidos entre 2.0 e 3.0 (McMurray *et al*, 2012).

A utilização de aspirina não é recomendada nos pacientes com IC devido ao risco aumentado de hemorragia em combinação com terapia oral anticoagulante e existe alguma evidência de que a aspirina pode aumentar o risco de hospitalizações por IC (Camm *et al*, 2010).

Tabela 11 - Estratificação do risco de tromboembolismo nos pacientes em FA: score CHA₂DS₂-VASc

| Fator de risco | Pontuação |
|--------------------------|-----------|
| ICC ou FEVE \leq 40% | 1 |
| HTA | 1 |
| Idade \geq 75 anos | 2 |
| Diabetes <i>mellitus</i> | 1 |
| AVC/AIT/tromboembolismo | 2 |
| Doença vascular | 1 |
| Idade 65-74 | 1 |
| Género Feminino | 1 |
| Pontuação máxima | 9 |

AVC – acidente vascular cerebral; AIT – acidente isquémico transitório; FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HTA – hipertensão arterial; ICC - insuficiência cardíaca crónica.

Adaptado de McMurray *et al*, 2012

2.7.2. Controlo da Frequência Cardíaca

As atuais recomendações para o controlo da frequência cardíaca (FC) durante a FA em pacientes com IC recomendam que este controlo deve ser obtido de preferência com um BB, mas pode ser necessário acrescentar digoxina, pela sua ação na contratilidade miocárdica (Camm *et al*, 2010) (Tabela 12).

Tal como em outras condições em que o controle da frequência ventricular é necessária, os BB são preferidos em relação aos digitálicos devido ao seu efeito de controlo de frequência durante o esforço em vez de apenas em repouso. Uma combinação de digoxina e um BB é mais eficaz do que apenas um medicamento para controlo da frequência em repouso (Camm *et al*, 2010).

A terapia com BB isoladamente ou em combinação com digoxina foi associada com menores taxas de mortalidade em comparação com o tratamento com digoxina apenas. Os BB possuem efeitos favoráveis sobre a mortalidade e morbidade e na redução das hospitalizações por IC descompensada em pacientes com IC sistólica (McMurray *et al*, 2012).

Sempre que as restantes medidas se tenham revelado ineficazes ou forem contraindicadas, a ablação do nódulo aurículo-ventricular (ablação NAV) deve ser considerada para o controlo da frequência ventricular e posterior TRC em vez de Pacing convencional (McMurray *et al*, 2012). A ablação NAV, sendo uma medida irreversível, só deve ser aplicada quando o controlo do ritmo não seja indicado por intolerância farmacológica ou na ausência de resposta à terapia. Nestes pacientes, a ablação NAV melhora a qualidade de vida e baixa a taxa de mortalidade para níveis iguais aos da população em geral (Camm *et al*, 2010).

Tabela 12 - Recomendações para o controlo da frequência nos pacientes com FA e IC sintomática

| Recomendações para o controlo da frequência | Classe ^a | Nível ^b |
|---|---------------------|--------------------|
| Passo I - β-bloqueadores | | |
| Recomendados como terapêutica de primeira linha para controlar a frequência ventricular em doentes com IC e FEVE diminuída pelos benefícios na mortalidade e hospitalizações. | I | A |
| • Alternativas | | |
| (i) Recomenda-se a Digoxina em pacientes que não tolerem o BB. | I | B |
| (ii) Amiodarona deve ser considerada em pacientes que não tolerem BB ou digoxina. | IIb | C |
| (iii) Ablação NAV (ou TRC) deve ser considerada em pacientes que não toleram BB, digoxina nem amiodarona. | IIb | C |
| Passo II - Digonixa | | |
| Sempre que a monoterapia não for suficiente para o controlo da frequência cardíaca, a digoxina é recomendada como terapêutica adicional ao BB para controlar a frequência ventricular em pacientes com resposta inadequada ao BB. | I | B |
| • Alternativas | | |
| (i) A amiodarona é recomendada em adição ao BB ou digoxina (mas não aos 2) para controlar a frequência ventricular em pacientes com resposta inadequada ou intoleráveis à combinação BB+digoxina. | IIb | C |
| (ii) A ablação NAV e Pacing (TRC) devem ser consideradas em pacientes sem resposta a 2 das três terapêuticas: BB, digoxina ou amiodarona. | IIb | C |
| (iii) Não mais do que 2 das 3 terapêuticas referidas – BB, digoxina ou amiodarona devem ser consideradas devido aos riscos de bradicardia severa, bloqueio aurículo-ventricular de 3º grau e assistolia. | IIa | C |

Classe^a – classe de recomendação; Nível^b – Nível de evidência

BB – beta-bloqueante; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; NAV- nódulo aurículo-ventricular; TRC – terapia de ressincronização cardíaca

Adaptado de McMurray *et al*, 2012

2.7.3. Controlo do ritmo

A estratégia de controlo do ritmo não mostrou ser superior à do controlo da frequência em pacientes com IC e FA na redução da mortalidade e morbidade (McMurray *et al*, 2012) (Tabela 13).

A amiodarona é o único fármaco antiarrítmico que deve ser administrado na IC sistólica (McMurray, *et al.*, 2012) e é o único que permite o controlo do ritmo a longo prazo em doentes com IC em classe NYHA III-IV (Camm *et al*, 2010).

A ablação por cateter da FA em pacientes com IC pode levar a melhoria na função do VE, tolerância ao exercício e qualidade de vida em pacientes selecionados.

Tabela 13 - Recomendações para o controlo do ritmo nos pacientes em FA e IC sintomática

| Recomendações para o controlo do ritmo em FA nos pacientes com IC | Classe ^a | Nível ^b |
|---|---------------------|--------------------|
| • A cardioversão elétrica ou farmacológica com amiodarona deve ser considerada para melhorar o estado clínico em pacientes com persistência de sintomas e/ou sinais de IC, apesar de TFO e adequado controlo da frequência ventricular. | IIb | C |
| • A terapêutica antiarrítmica administrada para manter o ritmo sinusal deverá restringir-se à amiodarona antes e após uma cardioversão elétrica de sucesso. | IIb | C |
| • A dronedarona não é recomendada em pacientes com FA permanente | III | B |
| • Os antiarrítmicos da classe I não são recomendados pois aumentam o risco de morte. | III | A |

Classe^a – classe de recomendação; Nível^b – Nível de evidência

FA - fibrilhação auricular; IC – insuficiência cardíaca; TFO – terapêutica farmacológica otimizada;

Adaptado de Camm *et al*, 2010; McMurray *et al*, 2012

Capítulo III

3. Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC)

A aplicação clínica das primeiras técnicas de estimulação conhecidas como Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) tiveram início na década de 90, quando Cazeau *et al* (1996), em França, e Bakker *et al* (2000), nos Países Baixos, descreveram os primeiros casos de *pacemakers* auriculoventriculares implantados em doentes com IC e sem indicação convencional para *pacings* cardíaco. Este conceito baseou-se principalmente na observação frequente das perturbações da condução intraventricular em pacientes com IC devido a disfunção sistólica ventricular (Vardas *et al*, 2008).

Uma vez que a dissincronia parece representar um processo fisiopatológico que deprime de forma direta a função ventricular e provoca remodelagem do VE, a TRC surge como um complemento terapêutico num subgrupo de pacientes com IC sintomática e refratária à TFO, tendo como principais alvos a correção da dissincronia inter e intraventricular e do atraso na condução AV, sendo uma abordagem eficaz através da implantação do Pacemaker Bi-Ventricular (Abraham *et al*, 2002; Bader *et al*, 2004; Daubert *et al*, 2012; Varadarajan *et al*, 2006).

A TRC promove uma sequência de ativação AV e contração do VE e VD mais fisiológicas. Consequentemente, verifica-se uma eficaz contração cardíaca, uma melhoria significativa do DC e da FEVE (Vardas *et al*, 2008).

Existem dois tipos de dispositivos para a TRC:

- ❖ Pacemaker apenas com suporte de estimulação: TRC-P.
- ❖ Pacemaker capaz de realizar cardioversão e desfibrilhação uma vez que contém incorporado um Cardioversor Desfibrilhador Implantável (CDI): TRC-D.

3.1. Recomendações

As recomendações para a TRC em caso de IC foram formuladas com base nas evidências provenientes dos grandes ensaios aleatorizados e foram subdivididas de acordo com as diferenças clínicas e as características específicas de cada doente, de forma a promover um enquadramento prático para indicar o *pacings* (Tabela 14) (Vardas *et al*, 2008).

Tabela 14 - Recomendações para a TRC na IC

| Recomendação | Classe ^a | Nível ^b |
|---|---------------------|--------------------|
| Utilização da TRC com recurso a TRC-P ou TRC-D em pacientes com IC. | | |
| Considera-se a TRC-P para reduzir a morbilidade e a mortalidade em doentes com IC cujos sintomas permanecem nas classes III-IV da NYHA apesar de TFO, com FEVE \leq 35%, dilatação VE (diâmetro telediastólico VE > 55 mm; diâmetro telediastólico VE > 30 mm/m ² , RS e complexo QRS alargado (> 120 ms). | I | A |
| • A TRC-D é uma opção aceitável para doentes com uma esperança de sobrevivência e com um bom estado funcional por um período superior a um ano. | I | B |
| Utilização da TRC nos pacientes com IC e indicação concomitante para <i>pacings</i> permanente. | | |
| Doentes com IC sintomáticos em classe III ou IV da NYHA, FEVE \leq 35%, dilatação VE e indicação concomitante para <i>pacings</i> permanente (primeiro implante ou <i>upgrading</i> de <i>pacemaker</i> convencional). | IIa | C |
| Utilização de TRC-D em doentes com IC com indicação para CDI. | | |
| Doentes com IC com indicação de Classe I para CDI (primeiro implante ou <i>upgrading</i> na substituição do dispositivo) que apresentam IC sintomática em classes III-IV da NYHA apesar de TFO, com FEVE \leq 35%, dilatação VE e complexo QRS alargado (\geq 120ms). | I | B |
| Utilização de TRC nos pacientes com IC e em FA permanente. | | |
| Doentes com IC em classe III-IV da NYHA que permaneçam sintomáticos apesar do TFO, com FEVE \leq 35%, dilatação do VE, FA permanente e indicação para ablação do NAV. | IIa | C |

Classe^a – classe de recomendação; Nível^b – Nível de evidência

CDI: cardioversor desfibrilhador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; RS: ritmo sinusal; TFO: terapêutica farmacológica otimizada;

TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TRC-D: *pacemaker* biventricular com desfibrilhador; TRC-P: *pacemaker* biventricular; VE: ventrículo esquerdo.

Adaptado de Vardas *et al*, 2008

3.2. Implantação

O registo ECG é, atualmente, obrigatório antes da implantação de um dispositivo de ressincronização cardíaca. O intervalo PR, a duração e morfologia do QRS e o ritmo subjacente devem ser avaliados de forma a permitir a seleção apropriada do dispositivo (Daubert *et al*, 2012).

A avaliação ecocardiográfica é importante antes da implantação para a ponderação precisa das dimensões ventriculares, da FEVE e da presença de IM. Também é importante para avaliação da dissincronia e respetiva região ventricular com maior atraso eletromecânico para direcionar o local de implante (Ribeiras, 2009).

Diversos estudos retrospectivos demonstraram que, colocando o elétrodo no VE no local de maior dissincronia mecânica, obtém-se maior remodelagem do VE, melhor resposta clínica à TRC e melhor prognóstico (Ansalone *et al*, 2003; Murphy *et al*, 2006; Ypenburg *et al*, 2008).

Ansalone *et al* (2003), demonstraram, através da ecocardiografia, que as zonas do VE com ativação tardia mais frequentes eram a parede lateral, em 35% dos casos, a parede anterior em 26% e a parede posterior em 22%. Assim, concluíram que o elétrodo do VE deve ser posicionado nestas regiões com maior atraso e, desta forma, obtém-se melhor resposta à TRC. Ainda mais importante é a colocação do elétrodo do VE numa secção média ou basal destas regiões, evitando a secção apical que se encontra demasiado próxima do elétrodo ventricular direito (Vardas *et al*, 2008).

Dados dos estudos MADIT-CRT e REVERSE indicam que o posicionamento apical do elétrodo do VE está associado com piores resultados da TRC. De acordo com o COMPANION e MADIT-CRT existe uma resposta comparável quando se posiciona o elétrodo em localização lateral, anterior ou posterior. Os dados do REVERSE confirmam o potencial benefício da localização lateral do elétrodo. Por outro lado, a implantação do elétrodo do VE numa zona miocárdica com cicatriz pode resultar na ineficiência da TRC e piores resultados clínicos (Daubert *et al*, 2012).

A angiografia do seio coronário e das veias coronárias é aconselhada no momento do implante para uma avaliação precisa da anatomia venosa coronária Vardas *et al*, 2008).

3.2.1. Complicações, insucessos e riscos

A implantação do pacemaker para a TRC é um procedimento invasivo, daí apresentar complicações e riscos não só durante a implantação como também no período peri-operatório e também a longo prazo.

As complicações e riscos mais frequentes ocorrem durante a implantação do sistema TRC. Pode ocorrer alergia ao produto de contraste; pneumotórax intraoperatório e hemotórax, disseção/perfuração da veia subclávia ou do seio coronário, perfuração do VD, tamponamento cardíaco ou hematomas (Vardas *et al*, 2008).

Por outro lado, existem diversos fatores anatómicos limitantes relacionados com uma possível anatomia venosa complexa e diversas considerações técnicas como a instabilidade na canulação do seio venoso, ausência ou impossibilidade de alcançar as veias pretendidas, devido à própria anatomia venosa coronária tortuosa, persistência da veia cava superior esquerda, oclusão crônica da veia, limiares de estimulação demasiado elevados, ausência de viabilidade do miocárdio estimulado ou existência de válvulas no SC (Vardas *et al*, 2008).

No período peri-operatório pode ocorrer infecção no eletrodo ou da loca do gerador. Também se pode verificar o desencravamento ou fratura do eletrodo do seio coronário. A incidência de deslocamento do eletrodo do seio coronário nos estudos sobre TRC situa-se entre os 4.0-13.6%, sendo que a maioria ocorre nas primeiras semanas após o implante (Sutton *et al*, 2007 A; Vardas *et al*, 2008).

Após a implantação, podem existir ainda problemas funcionais – tais como perda de captura do eletrodo do VE, síndrome do *pacemaker*, a taquicardia mediada por *pacemaker*, fenómeno *crosstalk* e subida abrupta dos limiares de estimulação (Vardas *et al*, 2008). O nervo frénico esquerdo pode ser localizado perto do ramo póster lateral, que é geralmente a localização desejada de estimulação do VE. Portanto, o limiar do nervo frénico deve sempre ser testado durante a implantação, uma vez que pode ocorrer a sua estimulação durante a estimulação do VE (Daubert *et al*, 2012).

3.3. Seguimento dos doentes

Uma vez que a TRC tem que ser contínua e otimizada, este seguimento requer, não só, a avaliação clínica dos doentes, como também uma consulta de *pacing* para assegurar que o dispositivo está com programação ótima para maximizar o benefício e a possibilidade de uma resposta positiva à terapia para que o tratamento possua uma relação custo-eficácia tão boa quanto possível (Vardas *et al*, 2008).

Um seguimento típico do dispositivo de TRC inclui a interrogação do sistema de *pacing*, a verificação dos dados de telemetria, a medição do ritmo subjacente, testes de *sensing*, limiar do *pacing* ventricular esquerdo/direito e auricular, e a programação adequada para otimizar a função e a longevidade do dispositivo.

As características relevantes para a IC englobam a administração de estimulação biventricular de 100%, a avaliação da função de três canais independentes de *pacing* e de *sensing*, a programação ótima dos intervalos AV e VV e o tratamento das arritmias auriculares. No caso dos pacientes em FA, devem selecionar-se o modo VVIR.

Para os dispositivos de TRC-D, o seguimento também inclui a monitorização e programação de funções de deteção e tratamento de arritmias ventriculares e a verificação das terapias administradas pelo dispositivo.

Em caso de FA permanente, para alcançar a captura ventricular permanente, deve efetuar-se um bloqueio cardíaco completo, por ablação em radiofrequência do NAV, nos doentes cuja condução AV ainda esteja presente, com um ritmo intrínseco que interfira com o *pacing* biventricular (Vardas *et al*, 2008).

3.4. O papel da ecocardiografia

As recomendações da American Society of Echocardiography (ASE) para a ecocardiografia, colocam esta técnica num lugar de destaque, não só na seleção de candidatos apropriados para TRC, como também na avaliação da resposta e na otimização do sistema de ressincronização durante o seguimento, permitindo identificar os pacientes que não responderam ou potenciar sua resposta (Daubert *et al*, 2012; Gorcsan *et al*, 2008).

3.4.1. Avaliação pré-TRC para a seleção de candidatos

De acordo com as mais recentes recomendações para TRC da European Heart Rhythm Association (EHRA) e da Heart Rhythm Society (HRS), a avaliação ecocardiográfica previamente à implantação da TRC é recomendada para quantificação da disfunção e dimensão ventricular esquerda, com a avaliação da FEVE. Um valor de FEVE $<35\%$ é o critério mais comum para eleger um candidato para TRC (Daubert *et al*, 2012).

Para a adequada seleção de pacientes e identificação dos que mais beneficiarão da TRC, é essencial que a avaliação ecocardiográfica da dissincronia e da função ventricular seja realizada após TFO, com o objetivo de reduzir a pré e pós-carga. Esta recomendação é suportada por evidência do efeito benéfico da terapêutica farmacológica sobre o grau de dissincronia (Bax *et al*, 2005).

3.4.1.1. Avaliação da dissincronia

A perturbação da condução intra-ventricular continua a ser definida de acordo com uma duração QRS > 120 ms. Sabe-se, no entanto, que a dissincronia elétrica nem sempre acompanha a dissincronia mecânica, da mesma forma que a dissincronia ventricular mecânica nem sempre se encontra relacionada com a dissincronia elétrica (Figura 4), pelo que o ECG tem um papel limitado como marcador da dissincronia do VE (Leclercq *et al*, 2007; Vardas *et al*, 2008; Zipes *et al*, 2006).

Embora do ponto de vista teórico possa ser mais apropriado utilizar a dissincronia mecânica do que o atraso na condução elétrica, nenhum grande estudo controlado avaliou de forma prospectiva o valor da dissincronia mecânica nos pacientes com IC e TRC (Vardas *et al*, 2008).

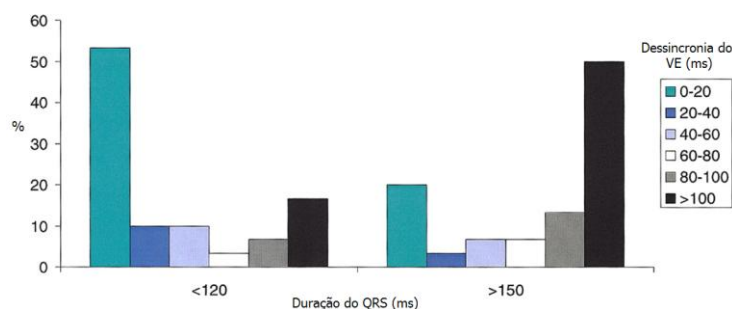


Figura 4 - Incidência da dissincronia do VE com a duração do QRS como marcador

Adaptado de Bax *et al*, 2005

A ecocardiografia tem um papel determinante em quantificar a dissincronia mecânica antes da implantação.

Recorrendo ao doppler pulsado transmitral, no caso de intervalo PR longo, verifica-se fusão das ondas E e A do fluxo de enchimento ventricular, o que, por sua vez, induzirá uma redução do tempo de enchimento diastólico do VE (LVFT). Assume-se presença de dissincronia aurículo-ventricular, se o rácio entre o LVFT e o intervalo RR do ECG for inferior a 40%, isto é, se o tempo de enchimento diastólico for menor que 40% do ciclo cardíaco (Dai *et al*, 2012).

As formas avaliativas da dissincronia interventricular baseiam-se na medição do atraso da ejeção de um dos ventrículos em relação ao outro, sendo mais habitual o atraso do VE (Figura 5). Avalia-se com recurso ao Doppler pulsado do fluxo das câmaras de saída do VD e VE (CSVD e CSVE, respetivamente), medindo-se os respetivos tempos de pré-ejeção pulmonar e aórtico, isto é, o intervalo de tempo desde o início do QRS até ao início da curva de fluxo sistólico pulmonar e aórtico. Está presente dissincronia interventricular se a diferença entre ambos os tempos for superior a 45mseg (Dai *et al*, 2012). A limitação desta análise refere-se ao fato de que condições patológicas, tais como a hipertensão pulmonar (HTP), podem estar associadas a um prolongamento do tempo de pré-ejeção pulmonar, limitando a sua especificidade (Dai *et al*, 2012).

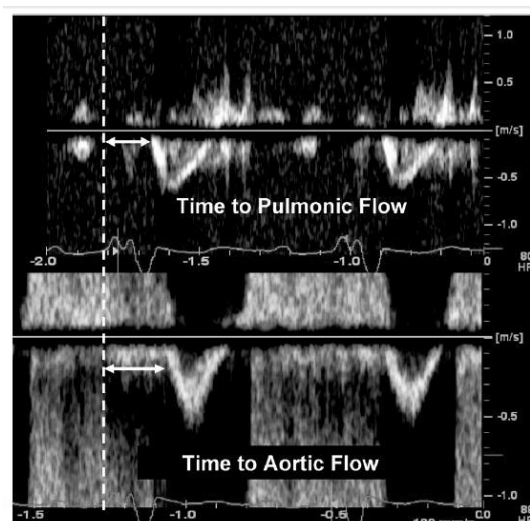


Figura 5 – Avaliação ecocardiográfica da Dissincronia interventricular por doppler pulsado

Doppler pulsado da CSVD e da CSVE demonstrando um atraso na ejeção do VE.

Adaptado de Gorcsan *et al*, 2008.

A dissincronia intraventricular é considerada um dos aspetos mais importantes do atraso eletromecânico e refere-se ao atraso da contração entre paredes contra laterais do VE, mais frequentemente da parede lateral em relação à parede septal. Idealmente, deve-se avaliar a dissincronia radial e longitudinal. A avaliação da dissincronia intraventricular faz-se, frequentemente, com recurso à técnica do *speckle tracking* (ST), que tem uma maior capacidade de identificar regiões específicas do VE associadas a dissincronia mecânica e quantificar a intensidade da dissincronia global. (Figuras 6 e 7) (Ribeiras, 2009).

Esta técnica é independente do ângulo, deteta e quantifica o movimento e deformação do miocárdio, em vários planos, tendo como imagem de suporte a imagem standard dos planos bidimensionais em escala de cinza com frame rates ideais acima dos 50fps e abaixo de 80fps. Identifica, ao longo de cada ciclo cardíaco, seguindo “frame to frame” o movimento de marcadores naturais acústicos do miocárdio: “Speckles”, que são produzidos pela interferência e dispersão dos ultra-sons sobre o tecido miocárdico. Permite a avaliação de três componentes de contração do miocárdio: longitudinal, radial e circunferencial e torna possível a análise das velocidades, do strain miocárdico e do deslocamento angular dos segmentos basais e apicais do VE, de forma a quantificar a torção (Dai *et al*, 2012).

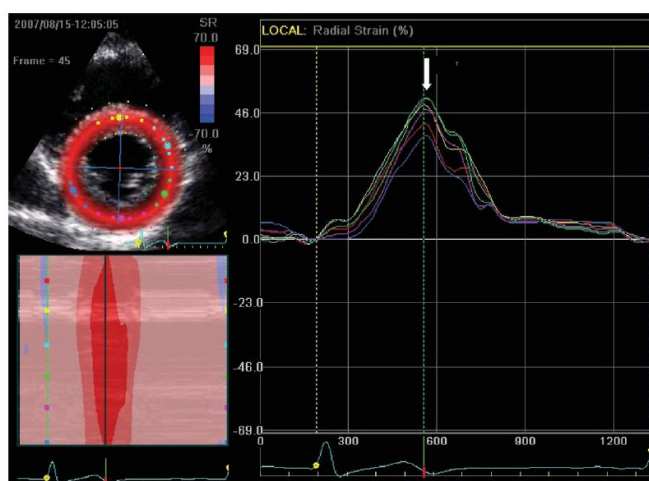


Figura 6 - Strain Radial num indivíduo sem IC e sem dissincronia mecânica

Strain radial utilizando o speckle-tracking em eixo curto do VE a nível mediano num indivíduo normal demonstrando curvas de strain radial com sincronia.

Adaptado de Gorcsan *et al*, 2008

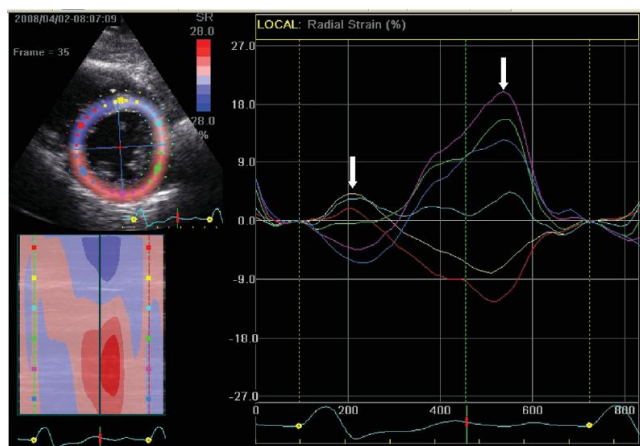


Figura 7 - Strain radial num paciente com IC e dissincronia mecânica significativa

Strain radial utilizando o speckle-tracking no plano paraesternal eixo curto mediano do VE num paciente com IC e dissincronia mecânica significativa antes da TRC. O atraso da parede anteroseptal para a parede posterior foi de 322 ms. Este paciente teve uma resposta clínica e ecocardiográfica favorável à TRC.

Adaptado de Gorcsan *et al*, 2008

Apesar de, até hoje, terem sido propostos muitos critérios ecocardiográficos para avaliar a dissincronia mecânica inter e intra-ventricular não existe, até ao momento, consenso sobre que parâmetros ecocardiográficos determinam melhor a dissincronia de base e quais destes parâmetros podem prever a resposta à TRC. A maioria dos estudos sobre a avaliação dos atrasos inter ou intra-ventriculares não foi aleatória e abarcou populações limitadas de doentes com um pequeno período de seguimento (Vardas *et al*, 2008).

A mais recente diligência nesse sentido assenta no PROSPECT um ensaio clínico prospetivo, não randomizado e multicêntrico, desenhado para testar a performance dos parâmetros ecocardiográficos de dissincronia do VE para a prever a resposta à TRC. Neste estudo, definiu-se como resposta à TRC a diminuição $\geq 15\%$ VTS do VE. Apesar de terem existido alguns parâmetros que, de forma estatisticamente significativa, foram capazes de prever uma melhoria clínica e o remodeling inverso, a sua sensibilidade e especificidade foi baixa (Chung *et al*, 2008).

No estudo de Santos *et al* (2006), numa pequena observação de 23 pacientes, verificou-se que um valor de dissincronia intraventricular esquerda superior a 60mseg mostrou ter a maior capacidade discriminativa para identificar os pacientes que terão resposta favorável à TRC, com uma sensibilidade de 86,7% e especificidade de 75%.

Contudo, as atuais recomendações para a TRC, afirmam não existir nenhum parâmetro ecocardiográfico de dissincronia que seja eficaz na distinção de respondedores e não respondedores e com valor preditivo como critério de recomendação capaz de influenciar a decisão clínica, para além das atuais indicações (Daubert *et al*, 2012).

3.4.2. Avaliação da resposta à TRC

Os critérios de respondedor ecocardiográfico não estão completamente estabelecidos e variam de estudo para estudo. A Ecocardiografia contribui para determinar o tipo de resposta a esta terapia e deste modo, após a implantação do dispositivo, todos os doentes devem realizar uma avaliação ecocardiográfica periódica (Vardas *et al*, 2008).

Através da ecocardiografia, é possível verificar os efeitos favoráveis da TRC na estrutura e função ventricular: a ocorrência de uma remodelagem inversa. Esta é definida por uma diminuição do tamanho do VE, redução do seu volume telediastólico e telesistólico, que se traduz numa melhoria da função sistólica, pelo aumento da FEVE (Sutton & Keane, 2007 B).

Acompanhando esta remodelagem inversa, existem melhorias hemodinâmicas uma vez que, quando a pré-excitação ventricular ocorre com um intervalo AV ótimo, a relação entre a contração auricular e ventricular fica mais fisiológica, resultando num enchimento diastólico ao longo de toda a diástole e pressões auriculares baixas. Tudo isto aumenta a pré-carga e por consequente o débito cardíaco e a FEVE (Ellenbogen & Wood, 2005).

3.5. Os pacientes não-respondedores

A definição de resposta favorável à TRC tem variado de estudo para estudo, devendo-se identificar uma resposta clínica com melhoria dos sintomas pela classe funcional NYHA e melhoria da capacidade funcional e, idealmente, uma resposta ecocardiográfica (Ribeiras, 2009).

Cerca de 30% dos pacientes submetidos a TRC não respondem clinicamente à terapia. Se associarmos critérios ecocardiográficos de remodelagem inversa, os números sobem para 40-50% (Abraham *et al*, 2002; Bax *et al*, 2002).

Os não respondedores são os pacientes submetidos a TRC que “não melhoram de classe funcional da NYHA, não aumentam a distância percorrida na prova da marcha em mais de 10%, não aumentam a FEVE, não apresentam remodelagem inversa, que morrem por exacerbação da IC ou são transplantados” (Ribeiras, 2009).

Existem três causas potenciais para a ausência de resposta (Ribeiras, 2009):

- (i) Inadequada seleção do doente. Existe evidência crescente apontando para a ausência de resposta à TRC na ausência de dissincronia mecânica, independentemente da duração do QRS ou, nos casos de cicatriz de enfarte lateral, sem viabilidade, ainda que seja identificada dissincronia mecânica por TDI;
- (ii) Programação subóptima dos dispositivos, nomeadamente dos intervalos A-V e V-V;
- (iii) Inadequada mas muitas vezes a única possível localização do eléctrodo do VE. No estudo CONTAK-CD apenas 40% dos eléctrodos tinham a ideal localização médio-lateral (Lozano *et al*, 2000).

Alguns autores sugerem a seguinte estratégia, no caso do doente se comportar como não-responder (Aranda *et al*, 2005):

- ✓ Excluir outras causas de agravamento da IC, como por exemplo FA ou isquémia miocárdica;
- ✓ Interrogar o dispositivo para excluir eventual perda de captura do eléctrodo do VE;
- ✓ Otimizar intervalos A-V e V-V com recurso à Ecocardiografia (Sutton *et al*, 2007 A);
- ✓ Avaliar dissincronia residual, que se significativa, deverá levar à revisão da posição do eléctrodo, com relação à parede do VE com ativação mais tardia
- ✓ Quantificar a IM. Sendo expectável que a TRC provoque a sua diminuição, a sua persistência parece relacionar-se com a progressão da dilatação do VE, ou com dissincronia envolvendo o músculo papilar posterior. Em doentes seleccionados, a cirurgia valvular pode corrigir este problema (Bishay *et al*, 2000).

Um doente que, após estas estratégias, permanecer sintomático, sem evidência de disfunção do dispositivo, na ausência de dissincronia mecânica ou IM, deve ser considerado um verdadeiro não-responder (Ribeiras, 2009).

3.6. Recomendações para a programação e otimização dos dispositivos

O benefício ótimo da TRC é obtido fundamentalmente quando se consegue obter 100% de pacing biventricular. De acordo com as recomendações da ESC para a TRC, a programação do dispositivo deve estar especificamente direcionada para assegurar o pacing biventricular permanente com sincronia auricular (em doentes com RS) através de (Vardas *et al*, 2008):

- Definição dos limites inferior e superior de *tracking* (deve ser mais elevado do que a frequência sinusal mais rápida);
- pré-definição do modo “switch”;
- pré-definição da proteção contra taquicardias mediadas pelo *pacemaker*;
- pré-definição da resposta em frequência em caso de incompetência cronotrópica;
- pré-definição de funções diagnósticas de deteção de arritmias ventriculares e auriculares.
- Otimização dos intervalos AV e VV

Esta otimização é recomendada principalmente para doentes sem resposta à TRC, recomendando-se vários métodos ecocardiográficos para determinar os valores ótimos para estes intervalos (Vardas *et al*, 2008).

Porém, a otimização ecocardiográfica é um processo muito moroso e altamente dependente do operador. Tendo em conta que os valores ótimos dos intervalos variam de doente para doente, variam com o tempo, devido à remodelagem ventricular e não devem ser otimizados em separado, os recentes dispositivos para TRC têm incorporado funções que permitem uma auto-programação destes intervalos.

O mais recente mecanismo empregado baseia-se na utilização de um sensor colocado na ponta do electrocatéter auricular que deteta variações do músculo cardíaco que refletem os principais componentes de vibração observados durante o ciclo cardíaco: o primeiro

e o segundo som cardíaco. Estas variações estão relacionadas com a contratilidade do VE e, para cada intervalo VV, o dispositivo cria uma curva AV ideal. As medições do sensor correspondem à $LVdP/dt_{máx}$ e a otimização é efetuada em combinações dos intervalos AV e VV, aplicando cada valor e medindo a hemodinâmica correspondente. Estas funções também permitem que a otimização seja efetuada automaticamente e em curtos espaços de tempo, aumentando a taxa de resposta à TRC e diminuindo a necessidade de hospitalizações por descompensação da IC (Padelletti *et al*, 2010).

3.6.1. Otimização do intervalo AV

A otimização do intervalo AV, pela avaliação do *doppler* do fluxo transmitral, contribui significativamente para um desempenho cardíaco máximo, maximizando o efeito hemodinâmico da TRC (Vardas *et al*, 2008).

Um intervalo AV subótimo poderá resultar numa redução entre 10 a 15% no DC (Vernooy *et al*, 2007). O intervalo AV ótimo pode ser definido como o mais curto intervalo que permite um enchimento completo do VE, sem truncar a contribuição auricular, otimizando o volume sistólico e minimizando a regurgitação mitral pré-sistólica (Ribeiras, 2009).

No intervalo AV ótimo, o fim do enchimento diastólico do VE resultante da contração auricular (representado pelo fim da onda A) coincide com o início do aumento da pressão do VE (contração isovolumétrica com o encerramento da válvula mitral). Neste cenário, o enchimento diastólico final por contração auricular está completo, na ausência de IM diastólica; o enchimento diastólico é maximizado, resultando num DC e volume sistólico máximo (Figura 9) (Sutton *et al*, 2007 A).

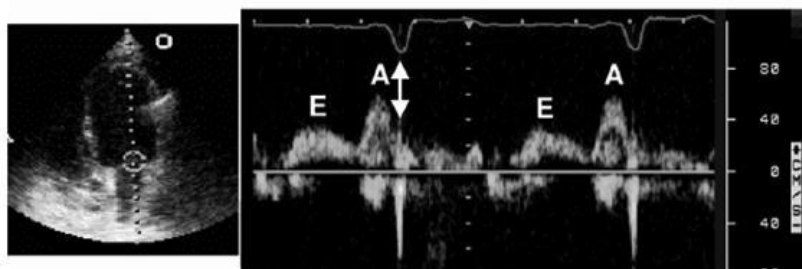


Figura 8 - Padrão de fluxo mitral de um intervalo AV ótimo

Ondas E e A definidas, fim da onda A após o onset do QRS ou click de encerramento mitral alinhado com o fim da onda A e do QRS.

Retirado de Gorcsan *et al*, 2008

A Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) recomenda que, quando o fluxo transmitral por Doppler pulsado demonstrar padrão de disfunção diastólica do tipo I (inversão E-A) e a onda A terminar 40 ms antes do QRS ou do click mitral, não será necessário nenhuma alteração. Contudo, a otimização AV deverá ser feita se o padrão de fluxo transmitral demonstrar padrões de enchimento subótimos, isto é, se a onda A não estiver identificada, existir fusão E/A, se a onda A estiver truncada ou se existir disfunção diastólica de grau II (padrão pseudonormal) ou grau III (padrão restritivo) (Figura 9) (Gorcsan *et al*, 2008).

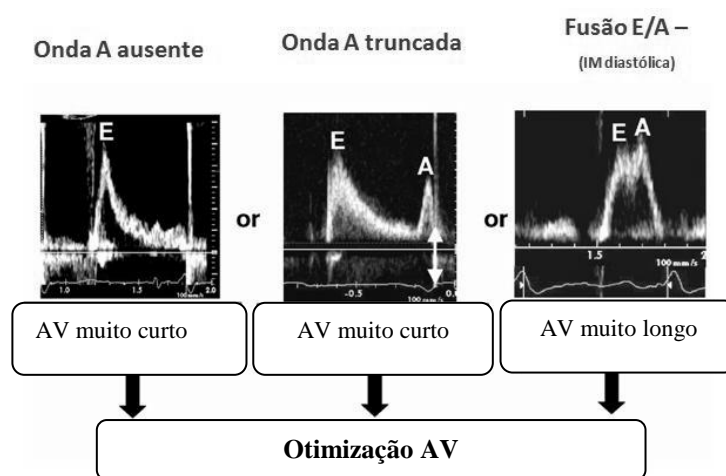


Figura 9 - Padrões de fluxo transmitral que justificam a otimização do intervalo AV

Adaptado de Gorcsan *et al*, 2008

Deste modo, objetivo da otimização do intervalo AV é prolongar ao máximo o tempo de enchimento diastólico sem suprimir a onda A mitral, ou seja, verificar que, após o final da onda A, existe o click de encerramento mitral (Figura 9) (Ribeiras, 2009).

3.6.2. Otimização do intervalo VV

Após a programação do intervalo AV, procede-se à programação do intervalo VV, que corresponde à diferença no tempo de ativação dos dois ventrículos (Ribeiras, 2009).

Perego *et al* (2003), afirmam que a melhor eficiência mecânica da TRC não é obtida necessariamente com a ativação simultânea dos dois ventrículos, uma vez que no

indivíduo normal a ativação ventricular direita surge cerca de 20ms mais precocemente do que a despolarização do VE.

A sequência ótima de pacing pode ser difícil de prever à data da implantação. Os doentes com MCD isquémica requererão uma maior pré-excitação do VE, devido à presença de miocárdio cicatricial com velocidades de condução elétrica mais lentas. Para cada modificação do intervalo VV deve ser assegurada a não indução de dissincronia intraventricular utilizando doppler tecidual (Vardas *et al*, 2008).

Esta otimização deve ser monitorizada pela variação da dp/dt , tempo diastólico do fluxo transmitral e DC, medido pela integral da velocidade-tempo do fluxo Doppler pulsado da CSVE. Embora a otimização do intervalo VV tenha sido associada a um aumento do volume sistólico VE na fase aguda, os efeitos crónicos do intervalo VV otimizado ainda têm que ser avaliados (Vardas *et al*, 2008).

3.7. Preditores de resposta à TRC

Cerca de um terço dos pacientes submetidos a TRC são classificados como não respondedores, apesar dos muitos esforços na tentativa de identificar os preditores de resposta à TRC e dos múltiplos ensaios clínicos estudando as características dos respondedores (Santos *et al*, 2006).

Díaz-Infante *et al* (2005) relacionaram a IM de grau severo, a MCD isquémica e um diâmetro telediastólico (DTD) do VE ≥ 75 mm na análise pré-implantação à menor probabilidade de resposta à TRC. Concluíram que os indivíduos com estas 3 condições têm uma probabilidade de resposta de 27%.

No estudo CARE-HF, a MCD isquémica e maior grau de IM antes da implantação foram preditores independentes de maior risco de morte ou hospitalização. Em relação aos preditores de uma resposta positiva à TRC, este estudo identificou uma maior dissincronia interventricular de base presente nos indivíduos que mais beneficiaram da TRC (HR 0.99; IC: 0.98-1.00) (Richardson *et al*, 2007).

Bonakdar *et al* (2007), concluíram que um QRS com duração superior a 145ms tem uma ótima sensibilidade e especificidade como preditor de resposta à TRC, de 73% e

74%, respetivamente (Bonakdar, et al., 2009). Porém, Mollema *et al* (2007) concluíram que este parâmetro não é indicador de resposta clínica e ecocardiográfica à TRC.

Os dados do estudo MADIT-CRT identificam sete parâmetros clínicos e ecocardiográficos como preditores de resposta ecocardiográfica de redução de 10% no volume telediastólico (VTD) do VE: MCD não-isquémica, sexo feminino, QRS de duração ≥ 150 mseg, a presença de BCRE no ECG basal, hospitalização por IC pré-TRC, VTD do VE indexado à SC ≥ 125 mL/m² e volume da AE indexado à SC < 40 mL/m² (Goldenberg *et al*, 2011).

Qiao *et al* (2011) concluíram que apenas um diâmetro diastólico basal do VE de 68.5mm era o valor de cut-off que identificava os super-respondedores com uma sensibilidade de 87.5% e uma especificidade de 79.9%.

Enquanto os pacientes com QRS ≥ 150 ms respondem bem à TRC, os doentes com QRS entre 120 e 150mseg são associados com uma maior variabilidade de resposta (Daubert *et al*, 2012).

Recentemente, Park *et al* (2012) estudaram as características ecocardiográficas de 125 pacientes submetidos a TRC, na tentativa de encontrarem preditores independentes da resposta à TRC. Definiram a resposta pela diminuição $\geq 15\%$ no volume telesistólico (VTS) do VE ou $> 5\%$ na FEVE e após 6 meses de follow-up e obtiveram 81 respondedores. Os respondedores, nas suas características de base, eram o grupo com maior percentagem de MCD não isquémica, de BCRE, maior duração do QRS e menores volumes indexados do VE. Por análises univariadas, o género, etiologia da IC, duração do QRS, BCRE e VTD/SC foram associados à previsão da resposta. No entanto, quando essas variáveis foram analisadas num modelo de regressão logística múltipla, apenas a duração do QRS, presença de BRE e indexação do VTD foram preditores independentes de resposta.

3.7. Efeitos clínicos da TRC com base na evidência

Ao longo dos anos, foram sucessivamente realizados vários estudos clínicos multicêntricos aleatorizados, de forma a comprovar o benefício clínico da TRC em doentes com IC avançada e em ritmo sinusal (RS), com ou sem indicação para CDI (Tabela 15).

Tabela 15- Características dos estudos randomizados sobre a eficácia da TRC na IC

| Estudo | N | Design | Crítérios de inclusão | FA (n) | Intervenção | Follow-up médio (meses) |
|----------------------------|------|--------|---|--------|----------------------|-------------------------|
| MUSTIC-SR 2001 | 58 | RCT | NYHA III; FEVE ≤ 35 DTDVE ≥ 60 ; QRS ≥ 150 | - | TRC-P vs TMO | 6 |
| MIRACLE 2002 | 453 | RPT | NYHA III-IV; FEVE ≤ 35 DTDVE ≥ 55; QRS ≥ 130 | - | TRC-P vs TMO | 6 |
| MUSTIC-AF 2002 | 37 | RCT | NYHA III; FEVE ≤ 35 DTDVE ≥ 60 ; QRS ≥ 200 | 37 | TRC-P vs PM | 12 |
| PATH CHF 2002 | 41 | RCT | NYHA III; IV; FEVE ≤ 35 QRS ≥ 120 | - | TRC-P vs PM | 12 |
| MIRACLE ICD 2003 | 369 | RPT | NYHA III-IV; FEVE ≤ 35 DTDVE ≥ 55 ; QRS ≥ 130 | - | TRC-D vs CDI | 6 |
| CONTAK-CD 2003 | 581 | RPT | NYHA II-IV; FEVE ≤ 35 QRS ≥ 120 | - | TRC-D on vs off | 6 |
| MIRACLE ICD-II 2004 | 186 | RPT | NYHA II; FEVE ≤ 35 DTDVE ≥ 55 ; QRS ≥ 130 | SI | TRC-D vs CDI | 6 |
| COMPANION 2004 | 1520 | RPT | NYHA II-IV; FEVE ≤ 35 | SI | TRC-D e TRC-P vs TMO | 24 |
| RHYTHM ICD 2004 | 205 | RCT | NYHA II a IV; FEVE ≤ 35 QRS ≥ 150 ; QRS ≥ 130 | - | TRC-ICD vs ICD | 12 |
| OPSITE 2004 | 56 | RCT | FA; ablação NAV; FEVE ≤ 35 NYHA < IV | 56 | TRC-P vs PM vs PVE | 3 |
| CARE-HF 2005 | 814 | RPT | NYHA III-IV; FEVE ≤ 35 DTDVE ≥ 30mm/m QRS ≥ 120 | - | TRC-P vs TMO | 29 |
| VECTOR 2005 | 106 | RCT | NYHA II a IV | SI | TRC vs TMO | 20 |
| PAVE 2005 | 184 | RCT | FA; Ablação NAV; 6MWD < 450m | 184 | TRC-P vs PM | 6 |
| HOBIPACE 2006 | 33 | RCT | NYHA I a IV; FEVE ≤ 35 | - | TRC-P vs TMO | 9 |
| REVERSE 2008 | 610 | RPT | NYHA I-II; FEVE ≤ 40 QRS ≥ 120 | - | TRC-D vs CDI | 12 |
| MADIT-CRT 2009 | 1820 | RPT | NYHA I-II; FEVE ≤ 30 QRS ≥ 130 | 208 | TRC-D vs CDI | 28 |
| RAFT 2010 | 1798 | RPT | NYHA II a III; FEVE ≤ 30 QRS ≥ 120 | 229 | TRC-D vs CDI | 40 |

CDI: Cardioversor desfibrilhador implantável; DTDVE = diâmetro telediastólico do VE; 6MWD=Teste da caminhada dos 6min; TMO = Terapêutica farmacológica otimizada; PM: pacemaker ventricular direito; PVE: Pacing ventricular esquerdo; RCT=estudo randomizado controlado; RPT=estudo randomizado paralelo; SI=sem informação; TRC-P; pacemaker biventricular; TRC-D: pacemaker biventricular com CDI

Adaptado de: Bertoldi *et al.*, 2011; Santangeli *et al.*, 2011; Vardas *et al.*, 2008; Rivero-Ayerza *et al.*, 2006

Estes estudos, ao possuírem critérios de inclusão e características clínicas semelhantes, obtiveram resultados e benefícios encorajadores da TRC, comparativamente à TFO (Vardas *et al*, 2008).

Os estudos iniciais eram observacionais e não randomizados, incluindo um pequeno número de pacientes mas construíram as bases para os grandes estudos randomizados. Destes pequenos estudos, o INSYNC, em 1998, foi dos primeiros a sugerir o benefício da TRC a nível clínico, acompanhado de uma diminuição significativa na dissincronia mecânica interventricular (Gras *et al*, 1998; Parreira, 2003).

Surgiram depois os primeiros grandes estudos randomizados e controlados que comprovaram o benefício da TRC a nível clínico, nomeadamente os estudos MUSTIC, MIRACLE, PATH-CHF, MIRACLE ICD e CONTAK CD, que levaram a United States Food and Drug Administration (USFDA) a aprovar a TRC apenas como indicação para reduzir os sintomas da IC (Parreira, 2003; Vardas *et al*, 2008).

Posteriormente, o CARE-HE e o COMPANION foram os primeiros estudos a verificar o efeito da TRC sobre a mortalidade e, a partir destes importantes estudos, formaram-se as bases atuais das indicações clínicas para a TRC (Zareba, 2010).

3.7.1. A TRC no paciente em FA

Apesar da prevalência da FA em pacientes com IC sintomática ser bastante elevada (entre 25 e 50%), os grandes estudos sobre a TRC efetuados até ao momento restringiram-se quase exclusivamente a doentes em RS. Desta forma, os conhecimentos sobre o valor clínico da TRC nesta população são escassos (Vardas *et al*, 2008).

O estudo MUSTIC-AF apresentou resultados negativos na análise de intenção de tratamento apesar da diminuição de 70% nas hospitalizações, enquanto as análises por grupo revelaram uma melhoria mantida significativa conferida pela TRC, ao fim de um ano, ao nível da prova da marcha, qualidade de vida e na classe funcional NYHA (Linde *et al*, 2002; Leclercq *et al*, 2002).

No MADIT-CRT, a TRC-D foi menos eficiente no grupo de pacientes em FA na prevenção do endpoint primário de morte por qualquer causa ou evento cardiovascular não fatal, porém observou-se uma baixa percentagem de pacing bi-ventricular (Moss *et al*, 2009).

O mais recente estudo, RAFT, randomizou 229 pacientes em FA para CTR-D (n=114) e para CDI (n=115). Observaram-se benefícios mínimos com a TRC-D em comparação com o CDI. Não se verificou diferença significativa no endpoint primário de morte ou hospitalização por IC nem ao nível da mortalidade cardiovascular. Contudo, a TRC-D diminuiu as hospitalizações por IC e demonstrou uma tendência para uma melhoria da qualidade de vida (Healey *et al*, 2012).

Dois pequenos ensaios, OPSITE e PAVE, direcionaram-se para os pacientes em FA tratados com uma combinação de ablação NAV e diferentes modos de pacing. Apenas um subgrupo de pacientes em ambos os ensaios obteve resultados inconclusivos relativamente aos endpoints primários (capacidade funcional e FEVE) (Brignole *et al*, 2005; Doshi *et al*, 2005).

A tabela 16 contém os estudos observacionais incluídos numa recente meta-análise de Wilton *et al* (2011), com o objetivo de verificar se os pacientes em FA obtêm os mesmos benefícios que os pacientes em RS.

Tabela 16 – Estudos sobre TRC na IC incluindo pacientes em FA

| Estudo | Pacientes (n) | | QRS (ms) | | MCDI (%) | | Ablação NAV (%) | Follow-up médio (meses) |
|------------------------------------|---------------|---------|----------|-------|----------|-------|-----------------|-------------------------|
| | FA/RS | FA/RS | FA/RS | FA/RS | FA/RS | FA/RS | | |
| Leclercq <i>et al</i> , 2000 | 15/22 | 186/178 | 27/46 | | | | 100 | 14 |
| Linde <i>et al</i> , 2002 | 64/67 | 206/176 | 27/37 | | | | 63 | 12 |
| Molhoek <i>et al</i> , 2004 | 30/30 | 205/180 | - | | | | 57 | 6 |
| Gasparini (A)* <i>et al</i> , 2006 | 162/511 | 165/165 | 37/47 | | | | 70 | 25 |
| Delnoy <i>et al</i> , 2007 | 96/167 | 171/171 | 32/41 | | | | 25 | 23 |
| Buck <i>et al</i> , 2008 | 56/58 | 165/170 | 38/50 | | | | 2 | 18 |
| Cabrera-Bueno <i>et al</i> , 2008 | 15/40 | 170/171 | 47/38 | | | | - | 6 |
| Ferreira <i>et al</i> , 2008 | 53/78 | - | 53/53 | | | | 49 | 6 |
| Gasparini (B)*, 2008 | 243/1042 | 161/170 | 40/48 | | | | 49 | 34 |
| Khadjooi <i>et al</i> , 2008 | 86/ 209 | - | 67/71 | | | | - | 23 |
| Tolosana <i>et al</i> , 2008 | 126/344 | 170/166 | 31/47 | | | | 15 | 12 |
| Schutte <i>et al</i> , 2009 | 36/64 | 187/171 | - | | | | 25 | 32 |

*Os artigos de Gasparini *et al*, contêm pacientes em duplicado mas possuem diferentes outcomes

FA: fibrilhação auricular; RS: Ritmo Sinusal; MCDI: Miocardiopatia dilatada isquémica; NAV: nóculo aurículo-ventricular

Adaptado de Wilton *et al*, 2011

Em todos estes estudos, se concluiu que a TRC quando aplicada a pacientes em FA, traduz melhorias significativas a nível clínico e ecocardiográfico pelas melhorias na FE e remodelagem inversa e também ao nível das hospitalizações por descompensação da IC e mortalidade. Quando se realiza uma ablação do NAV aos pacientes em FA, observa-se um aumento dos benefícios da TRC (Wilton *et al*, 2011).

3.7.2. Resposta à TRC

Nos estudos envolvidos na meta-análise de Wilton *et al*, verificou-se que a proporção média de respondedores pelo aumento de pelo menos uma classe funcional NYHA nos pacientes em FA foi de 65.5% e 73.3% nos pacientes com RS ($p=0.4$) (Wilton *et al*, 2011).

Também se verificou que os pacientes em FA têm maior probabilidade de não responderem à TRC (RR 1.32; IC: 1.12-1.55, $p=0.001$) (Figura 10).

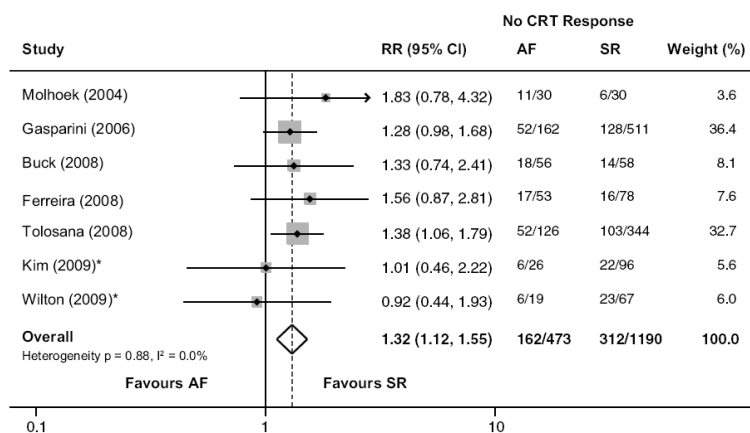


Figura 10- Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando a ausência de resposta clínica à TRC dos pacientes em FA versus RS

Adaptado de Wilton *et al*, 2011

*Dados apenas em abstract

Quando comparamos os pacientes em FA submetidos a ablação do NAV com pacientes sem ablação, verifica-se que os pacientes submetidos a ablação têm um menor risco associado de ausência de resposta à TRC (RR 0.40, IC: 0.28-0.58, $p=0.001$) (Figura 11).

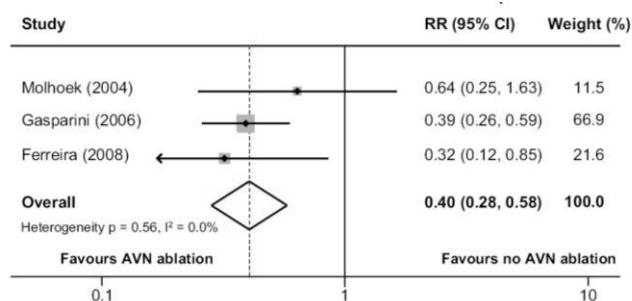


Figura 11 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando a ausência de resposta clínica à TRC dos pacientes em FA que foram submetidos a Ablação do NAV versus sem ablação

Adaptado de Wilton *et al*, 2011

3.7.3. Efeitos nas hospitalizações, mortalidade e eventos adversos

A TRC também alcança resultados positivos no que diz respeito às hospitalizações ocorridas por descompensação da IC e na mortalidade.

Uma meta-análise envolvendo os principais estudos sobre a TRC revelou uma tendência clara para um número inferior de hospitalizações, verificando-se uma redução de 37% durante o período de seguimento (Figura 12) (McAlister *et al*, 2007).

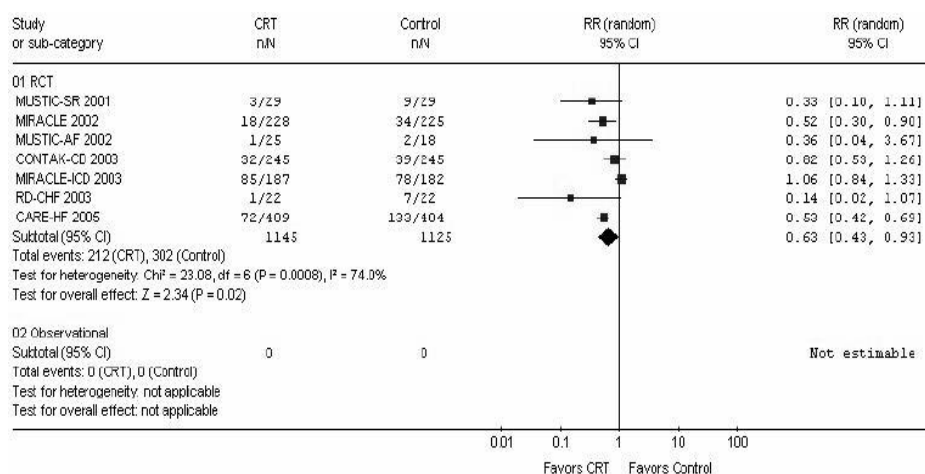


Figura 12 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando a redução das hospitalizações por descompensação da IC nos pacientes submetidos a TRC versus grupo de controle

Adaptado de McAlister *et al*, 2007

No estudo MUSTIC, o número mensal de hospitalizações devido a ICC durante a aplicação da TRC foi sete vezes inferior do que na ausência da TRC (Vardas, et al., 2008). De acordo com os dados do MIRACLE, o número de dias de hospitalização foi inferior em 77% no grupo de pacientes com TRC (Abraham *et al*, 2002).

No estudo MUSTIC-AF, quando se compara as hospitalizações em pacientes em FA e em RS, verifica-se que a TRC reduz as hospitalizações quatro e sete vezes, respetivamente (Linde *et al*, 2002).

Cleland *et al* (2005) concluíram, no estudo CARE-HF, que a TRC reduziu a proporção de hospitalizações por agravamento da IC em 52% e o número de hospitalizações por eventos cardiovasculares importantes em 39%.

Com a realização de uma meta-análise dos principais ensaios clínicos até agora mencionados dos quais se dispõe de dados sobre a eficácia da TRC na mortalidade, verifica-se que esta terapia comparada com TFO e CDI, em pacientes sintomáticos apesar da TFO, FE \leq 35% e QRS prolongado, promove uma redução de 27% e 22%, respetivamente na mortalidade por todas as causas (Wells *et al*, 2011) e de 36 % na mortalidade devido à progressão da própria IC (Figuras 13 e 14) (McAlister *et al*, 2007).

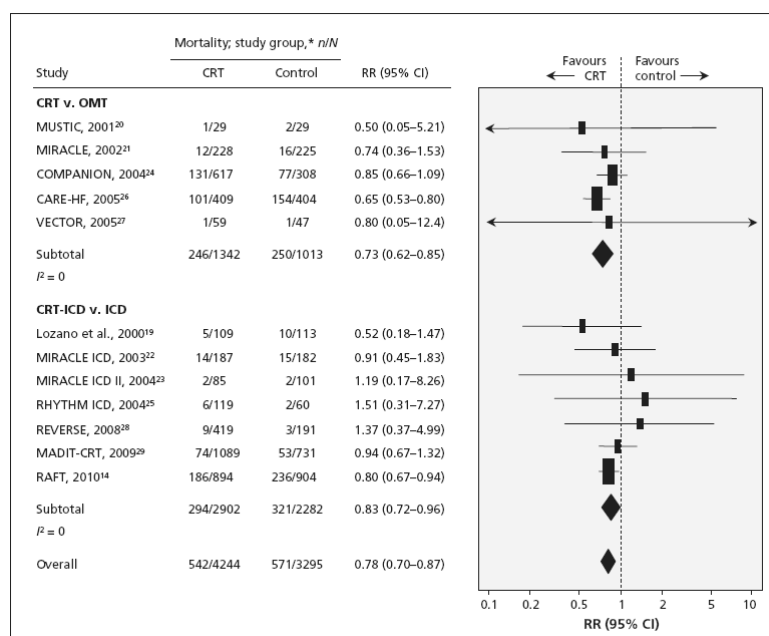


Figura 13 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o impacto da TRC na mortalidade por todas as causas

Adaptado de Wells *et al*, 2011

Os primeiros ensaios clínicos desenhados especificamente para examinar os efeitos da TRC sobre a morbidade em termos de hospitalizações e a mortalidade (*endpoints* primários) foram o CARE-HF e COMPANION (Vardas *et al*, 2008).

Bristow *et al* (2004) publicaram o estudo COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure), que incluía 1520 pacientes com IC em classe funcional NYHA III ou IV, TFO e QRS \geq 120ms. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em três grupos de tratamento na proporção 1:2:2: TFO, TFO combinada com TRC isolada e TFO combinada com TRC-D. Em comparação com o grupo de controlo, a TRC reduziu o *endpoint primário* combinado de mortalidade por todas as causas e hospitalização por todas as causas em 18.6% no grupo TRC-P e 19.3% no grupo TRC-D. Em relação ao endpoint combinado de mortalidade total e nova hospitalização por IC, verificou-se uma redução em 34% ($p < 0.002$) no grupo com TRC-P e em 40% ($p < 0.001$) no grupo com TRC-D, uma proporção obtida principalmente com um número de novas hospitalizações inferior em 76%. No entanto, apenas o grupo submetido a TRC-D se associou a uma redução significativa de 36% na mortalidade total (HR 0.64; IC:0.48-0.86, $p = 0.003$), enquanto no grupo de TRC-P, a redução relativa de 24%, apenas se associou a tendências estatisticamente significativas ($p = 0.059$).

No estudo CARE-HF, a TRC-P associada a TFO para a IC foi comparada com a TFO isolada. Observou-se durante o tempo de seguimento que, nos doentes submetidos à TRC-P, há reduções significativas de 37% no risco relativo de ocorrência do endpoint primário combinado de mortalidade total e hospitalizações por eventos cardiovasculares, (HR 0.63; IC:0.51-0.77, $p < 0.001$). Em relação ao endpoint secundário de mortalidade total, este ocorreu em 82 doentes com TRC-P versus 120 em TFO, 20% e 30% respetivamente. Deste modo, a TRC também reduz o risco de ocorrência de mortalidade por qualquer causa em 36% (HR 0.65; IC: 0.48-0.85, $p < 0.002$). Outro endpoint secundário foi a combinação de mortalidade total e ocorrência de hospitalização por agravamento da IC e também neste caso, a TRC-P provou que reduz o risco de ocorrência (HR 0.54; IC: 0.43-0.68, $p < 0.001$) (Cleland *et al*, 2005; Zareba, 2010). O efeito na mortalidade ficou sobretudo a dever-se a uma redução acentuada nas mortes relacionadas com ICC. Deve, também, salientar-se que o estudo de extensão do CARE-HF revelou uma redução tardia mas bastante significativa de 46% no risco de MS com a TRC (Vardas *et al*, 2008).

Ao considerar a mortalidade devido à progressão da IC, os estudos mostraram que os pacientes submetidos à TRC, têm menor probabilidade de ocorrência deste evento (RR 0.64; IC:0.49-0.84) (Figura 14). Nenhuma evidência de heterogeneidade estatística foi observada em relação a este efeito ($p = 0.45$) (McAlister *et al*, 2007).

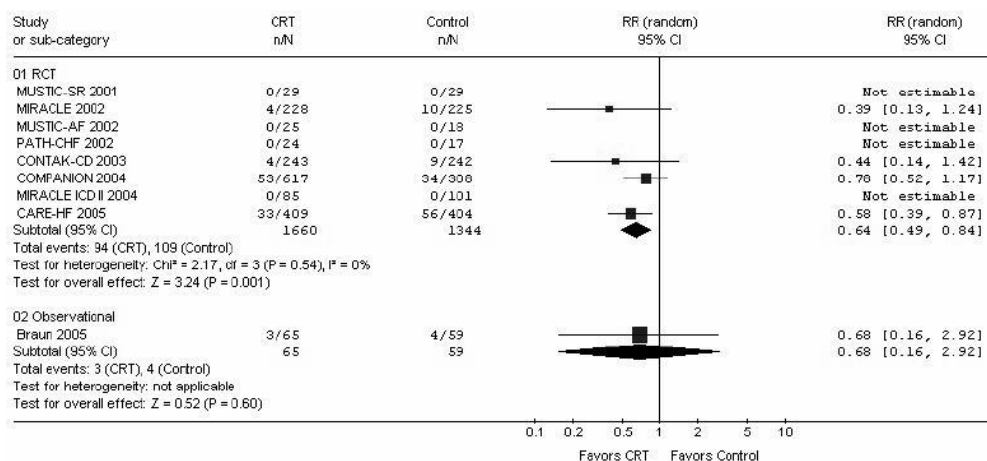


Figura 14 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o impacto da TRC na mortalidade por progressão da IC

Adaptado de McAlister *et al*, 2007

De acordo com a meta-análise de Wilton *et al* (2011), e analisando a mortalidade por todas as causas em pacientes em FA versus RS, verificou-se que os pacientes em FA tinham maior probabilidade de ocorrência do evento (RR 1.50; IC: 1.08-2.09; $p = 0.015$), com significância na heterogeneidade entre os estudos ($p = 0.008$) (Figura 15).

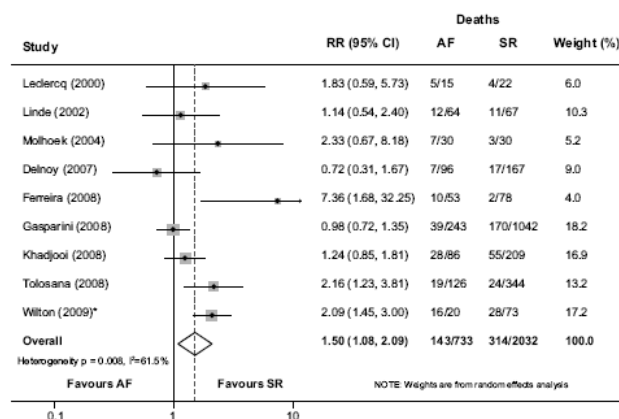


Figura 15 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o efeito da TRC na mortalidade por todas as causas nos pacientes em FA versus RS

Adaptado de Wilton *et al*, 2011

Na meta-análise de Ganesan *et al* (2012), avaliou-se a mortalidade por todas as causas e mortalidade cardíaca nos pacientes em FA submetidos a ablação NAV e naqueles que continuaram com TFO (Figuras 16 e 17).

Verifica-se que a ablação AV reduz o risco de morte total (RR 0.42; IC:0.26-0.68, $p < 0.001$) e o risco de mortalidade cardiovascular (RR 0.44; IC:0.24-0.81; $p < 0.01$).

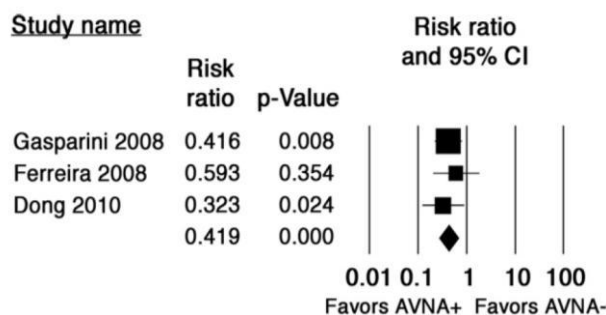


Figura 16 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o efeito da TRC versus TFO para controle de frequência na mortalidade por todas as causas em pacientes em FA e ablação AV.

Adaptado de Ganesan *et al*, 2012

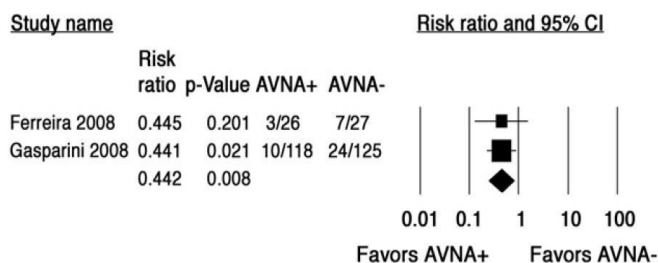


Figura 17 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o efeito da TRC versus TFO para controle de frequência na mortalidade cardíaca nos pacientes em FA e ablação

Adaptado de Ganesan *et al*, 2012

Embora estudos anteriores apontem para um potencial risco de eventos não derivados da progressão da IC em pacientes submetidos a TRC (particularmente arritmias ventriculares ou MS), uma meta-análise dos principais estudos não revelou qualquer risco acrescido de MS (RR 1.07; IC:0.79-1.46) ou morte de causa não cardíaca (RR 0.81; IC: 0.43-1.52) com a implementação da TRC (Figuras 18 e 19).

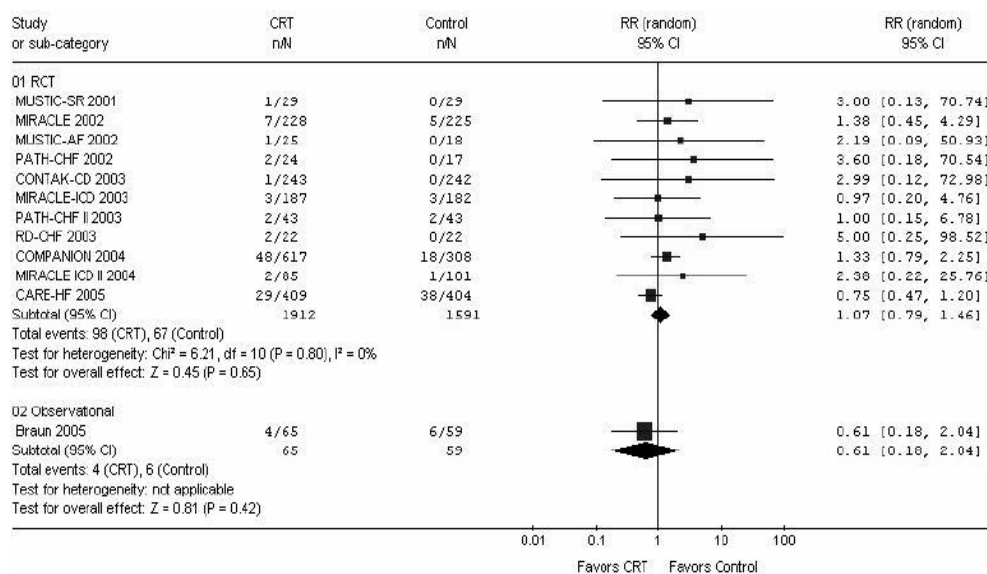


Figura 18 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o impacto da TRC na mortalidade por morte súbita da IC

Adaptado de McAlister *et al*, 2007

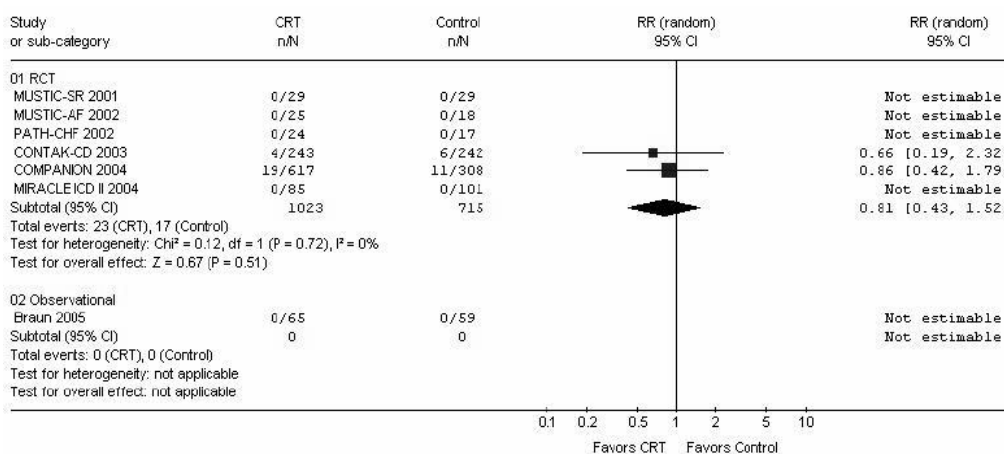


Figura 19 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o impacto da TRC na mortalidade de etiologia não cardíaca

Adaptado de McAlister *et al*, 2007

Analisando a ocorrência de eventos cardíacos adversos, a TRC diminuiu significativamente o risco desses eventos (RR 0.63; IC: 0.52-0.76, $p < 0.001$) (Figura 20) (Santangeli *et al*, 2011).

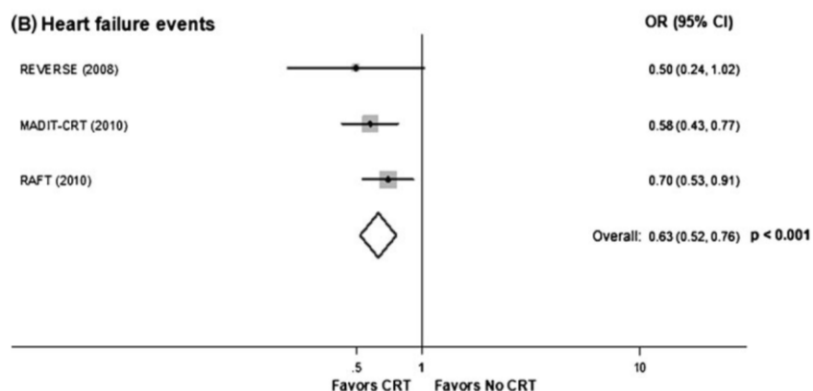


Figura 20 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o impacto da TRC nos eventos adversos devido a IC

Adaptado de Santangeli *et al*, 2011

3.7.4. Efeito na capacidade de exercício

Os efeitos da TRC sobre a capacidade de exercício têm sido avaliados pela evolução na distância percorrida no TC6M (Figura 21).

Todos os ensaios confirmaram uma melhoria significativa deste parâmetro conferida pela TRC, tendo a distância percorrida aumentado.

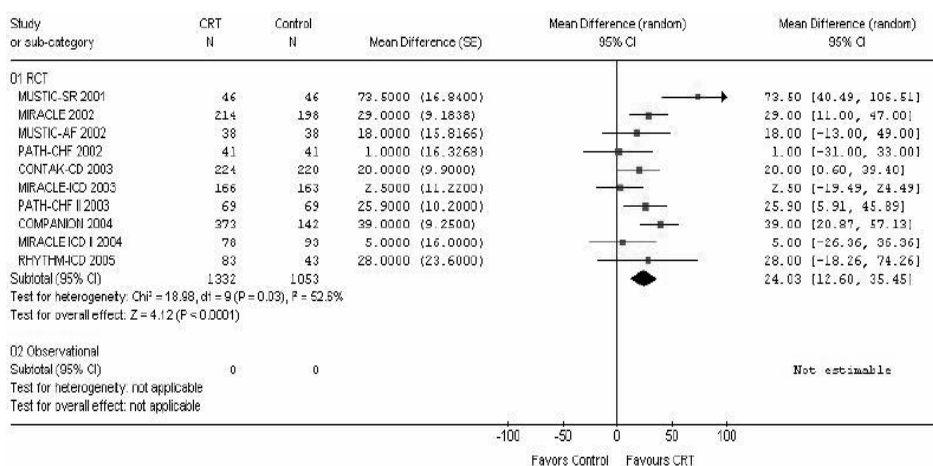


Figura 21 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o impacto da TRC no teste de caminhada dos 6 minutos

Adaptado de McAlister *et al*, 2007

Quando se comparam as provas de marcha de pacientes em FA e com RS, verifica-se que os benefícios da TRC são semelhantes. No estudo MUSTIC-AF, nos pacientes em FA verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa, uma vez que estes melhoraram 55m na distância percorrida, correspondendo a uma melhoria de 17%. Os pacientes em RS tiveram uma melhoria mais significativa, aumentando a distância percorrida em 70m, correspondendo a 20% de aumento em relação à distância percorrida de base (Linde *et al*, 2002).

Wein *et al* (2010), quando compararam a distância percorrida por pacientes em FA e em RS, verificaram que ambos os grupos demonstram melhorias significativas com a TRC, contudo os benefícios são maiores nos pacientes com RS (Figura 22).

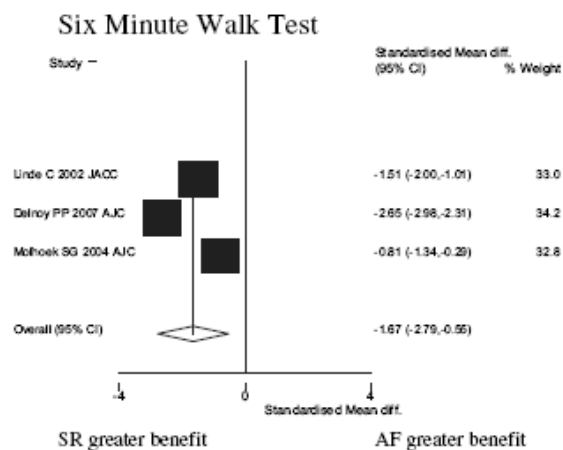


Figura 22 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o impacto da TRC na Prova da Marcha dos 6min em pacientes em FA com pacientes em RS.

Adaptado de Wein *et al*, 2010

3.7.5. Efeito na qualidade de vida

A qualidade de vida é avaliada pelo questionário *Minnesota Living with Heart Failure (MLWHT)*, onde as questões abrangem o bem-estar físico, psicológico e social e menores pontuações indicam uma melhoria da auto-percepção.

Em todos os ensaios onde este parâmetro constituía um endpoint, verificou-se que melhorou de forma acentuada com a TRC (Figura 23).

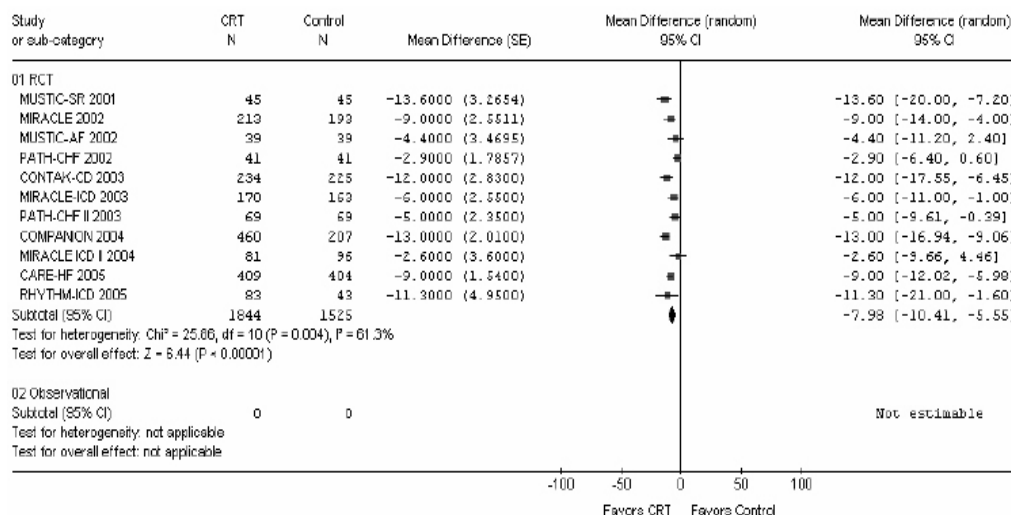


Figura 23 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o efeito da TRC na qualidade de vida

Adaptado de McAlister *et al*, 2007

Upadhyay *et al* (2008), verificaram que, antes da implementação da TRC, as pontuações eram semelhantes entre os pacientes em FA e em RS. No entanto, foram os pacientes com RS que alcançaram maior melhoria relativa (3.94 pontos de diferença média ponderada, IC: 3.35-4.54; $p < 0.0001$), embora ambos os grupos apresentem melhoria na pontuação, (13.2 pontos a menos para RS versus 9.7 pontos a menos para os pacientes em FA (Figura 24).

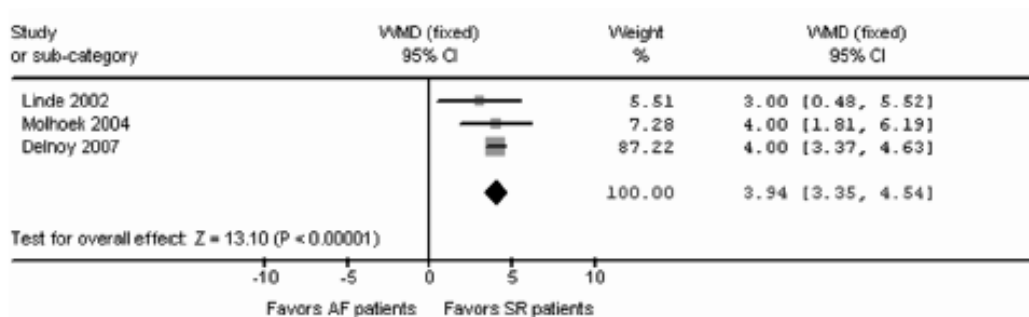


Figura 24 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o impacto da TRC no score Minnesota Living with Heart Failure em pacientes em FA versus RS.

Adaptado de Upadhyay *et al*, 2008

No estudo MUSTIC-AF, com a TRC, os pacientes em RS melhoraram em 17 pontos ($p < 0.001$) e os pacientes em FA em 14 pontos ($p = 0.002$), correspondendo a uma melhoria de 36% e 32%, respectivamente (Linde *et al*, 2002).

3.7.6. Efeitos na função e estrutura cardíacas

A evolução clínica da IC é quase invariavelmente associada com evidência de uma desfavorável remodelagem do VE, com dilatação progressiva e disfunção ventricular. Tais alterações morfofuncionais do VE são notavelmente relacionadas com eventos clínicos adversos. Deste modo, a reversão da remodelagem é, atualmente, vista como um objetivo importante do tratamento da IC com TRC (Vardas *et al*, 2008).

Os resultados de vários estudos indicam que a TRC reverte a remodelagem, com diminuição dos diâmetros e do VTD e VTS do VE e melhoria da função ventricular pelo aumento da FEVE (Figura 26) (Sutton *et al*, 2007 A; Vardas *et al*, 2008).

A remodelagem inversa está fortemente ligada à diminuição da morbidade e mortalidade na IC (Ypenburg *et al*, 2009).

Um resultado consistente de alguns ensaios aleatorizados, com um seguimento de pelo menos 6 meses, foi a redução absoluta de até 15% no DTD do VE e um aumento de até 6% da FEVE com a TRC (Cleland *et al*, 2006; Duncan *et al*, 2003; Linde *et al*, 2002; Vardas *et al*, 2008). Estes efeitos foram marcadamente superiores nos pacientes com MCD não isquémica do que nos casos de miocardiopatia isquémica (Vardas *et al*, 2008).

No estudo CARE-HF, a redução média do VTS do VE aumentou de 18.2% após 3 meses de TRC para 26% após 18 meses de TRC. De forma semelhante, a FEVE média aumentou de 3.7% aos 3 meses para 6.9% aos 18 meses (Cleland *et al*, 2005). Estas observações fornecem evidências consistentes de um grande efeito de remodelagem reversa contínua e progressiva induzida pela TRC (Vardas *et al*, 2008).

Na meta-análise de Santangeli *et al* (2011), em pacientes em classe NYHA I e II, a TRC aumentou significativamente a FEVE durante o follow-up, numa média de 4.8% (IC: 0.9-8.7, p=0.015) (Figura 25A). A TRC também foi associada com uma significativa remodelagem inversa nos volumes do VE indexados à SC (Figura 25B e 25C). As mudanças estruturais e funcionais associadas a este processo podem ser observadas aos 3 meses e são ainda mais pronunciadas aos 6 meses, sendo este o intervalo de tempo no qual a extensão da reversão da remodelagem tem demonstrado capacidade para predizer o prognóstico a longo prazo nestes pacientes.

A diminuição do DTD e diâmetro telesistólico (DTS) do VE conferida pela TRC foi observada no estudo MADIT-CRT (Moss *et al*, 2009).

No estudo PATH-CHF, ocorreram reduções estatisticamente significativas nos diâmetros e volumes do VE e concluiu-se que os pacientes que não melhoraram nos volumes foram aqueles que tinham maiores VTD de base (Sutton *et al*, 2007 A).

Os estudos MIRACLE e MIRACLE-ICD II também conferiram à TRC a capacidade de aumentar significativamente a FEVE e diminuir os volumes ventriculares (Sutton *et al*, 2007 A). Embora o MIRACLE, tenha mostrado que estas mudanças são geralmente visíveis até aos 12 meses, este estudo também demonstrou que os volumes do VE podem aumentar quando se atinge um ano de follow-up, particularmente na população isquêmica (Sutton *et al*, 2006).

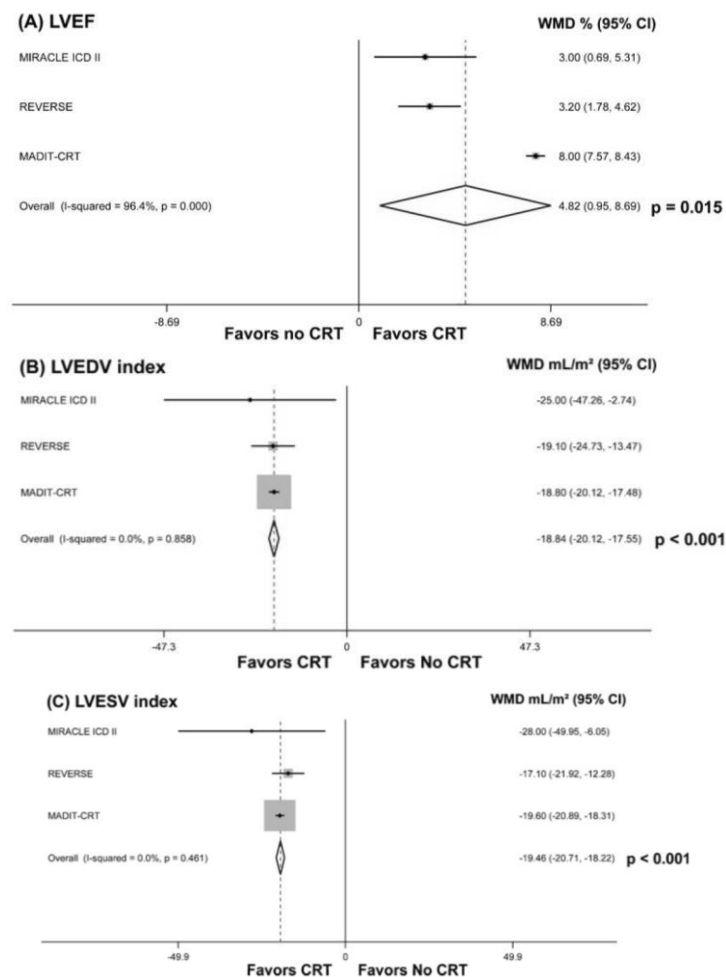


Figura 25 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre os efeitos da TRC na FEVE (A), VTD do VE indexado à SC (B), e VTS do VE indexado À SC (C).

Adaptado de Santangeli *et al*, 2011

Numa meta-análise de vários estudos envolvendo pacientes em FA e em RS, a FEVE melhorou significativamente em todos os estudos para ambos os grupos (Figura 26). Em média, a FEVE aumentou de 25.3% para 35.2% nos pacientes em FA e de 24.6% para 33.8% nos pacientes em RS. Embora os pacientes em FA apresentassem a FEVE ligeiramente mais elevada no início do estudo, também mostraram um aumento ligeiramente maior (aumento de mais 0.39% em relação ao RS, IC: 0.22-0.55, $p=0.0001$) (Upadhyay *et al*, 2008).

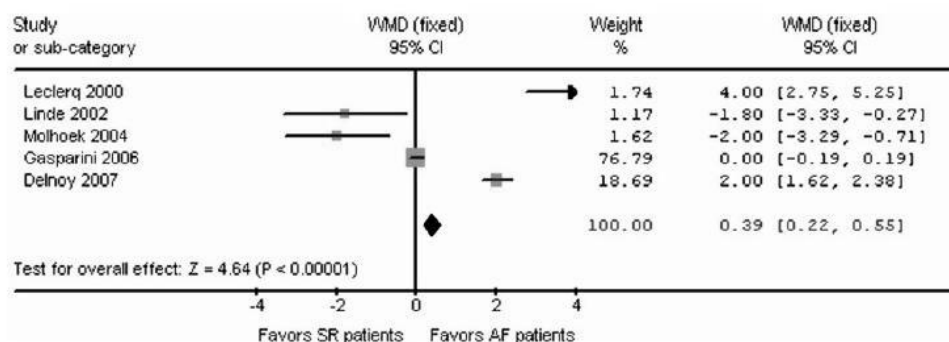


Figura 26 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o impacto da TRC na FEVE nos pacientes em FA versus RS

Adaptado de Upadhyay *et al*, 2008

Ganesan *et al* (2012) identificaram três estudos que avaliaram o impacto da ablação NAV sobre a FEVE em 346 pacientes. Nestes estudos, a FEVE aumentou tanto com a ablação como sem ablação. O aumento médio da FEVE foi de 4.2% (IC: -1.2 - 9.6) em pacientes não submetidos a ablação e de 10.3% (IC: 6.4-14.2) no grupo submetido a ablação NAV. A diferença média combinada na melhoria da FEVE favorece os pacientes submetidos a ablação NAV (6.1%, IC:-3.5-15.8; $p=0.2$), mas não foi estatisticamente significativa, existindo heterogeneidade significativa para este resultado ($I^2=0.94$) (Figura 27).

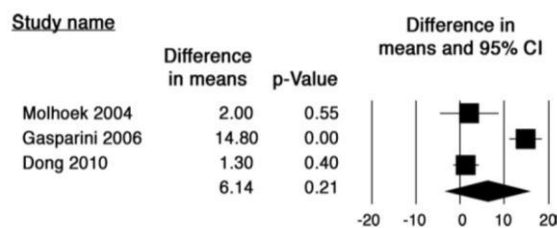


Figura 27 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o impacto da TRC na FEVE de pacientes em FA submetidos a ablação NAV versus sem ablação

Adaptado de Ganesan *et al*, 2012

3.7.7. Efeito na classe funcional NYHA

Na meta-análise de Santangeli *et al* (2011), verificou-se que os indivíduos submetidos a TRC tinham mais probabilidade de diminuir uma classe funcional comparativamente ao grupo de controlo que permaneceu em TFO, e deste modo, o grupo de controlo tinha maior risco de progressão dos sintomas da IC (OR 0.61, IC 0.39-0.95, $p=0.029$) (Figura 28).

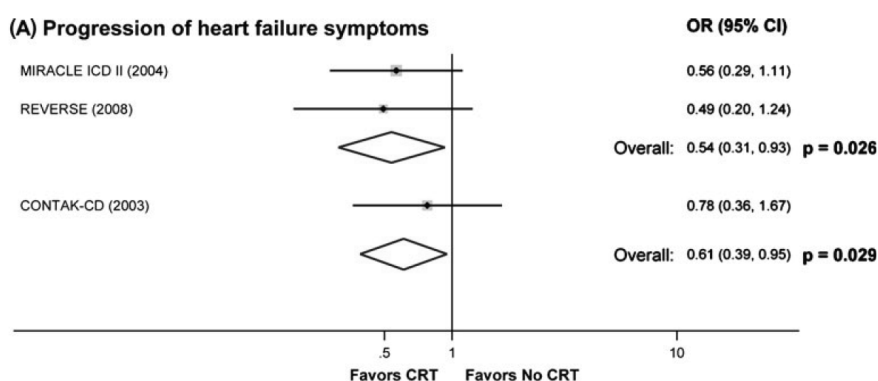


Figura 28 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise sobre o efeito da TRC na progressão dos sintomas da IC.

Adaptado de Santangeli *et al*, 2011

Nos estudos MIRACLE, MIRACLE-ICD e MIRACLE-ICD II verificaram-se melhorias significativas de pelo menos uma classe funcional da NYHA nos pacientes com TRC. O CARE-HF confirmou os efeitos mantidos da TRC nos sintomas da IC e revelou que apenas 24% dos pacientes com TRC permaneciam em classe III ou IV após 18 meses de seguimento, em contraste com os 50% de doentes do grupo de controlo (Sutton *et al*, 2007 A).

Numa meta-análise de quatro estudos que relataram dados sobre a classe funcional em pacientes em RS e em FA, ambos os grupos melhoraram aproximadamente uma classe funcional, embora o grupo em FA tenha mostrado, em média, uma melhoria menor (Figura 29). Em todos os estudos, os pacientes em FA tinham uma classe NYHA de base superior aos pacientes em RS (3 versus 2.9, $p=0.03$) (Upadhyay *et al*, 2008).

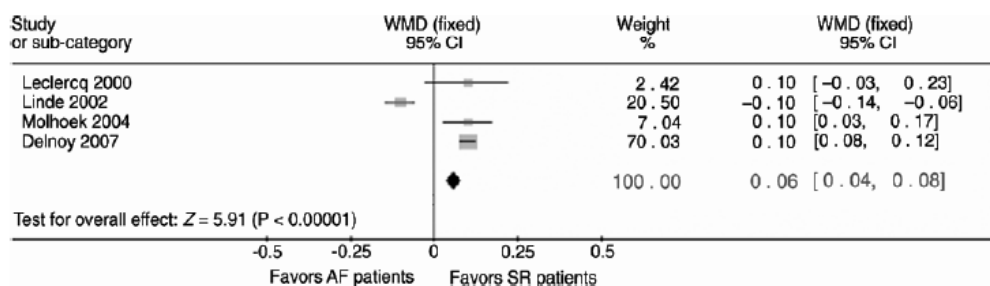


Figura 29 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o efeito da TRC na classe funcional da NYHA nos pacientes em FA versus RS

Adaptado de Upadhyay *et al*, 2008

Ganesan *et al* (2012), ao avaliar ao benefício da ablação NAV nos sintomas da IC, verificou que a classe NYHA melhora tanto nos pacientes submetidos a ablação NAV como sem a ablação. Contudo, a melhoria na classe NYHA, foi maior no grupo submetido a ablação com uma diferença média de -0.34 (IC: -0.56 a -0.13, $p=0.002$) (Figura 30).

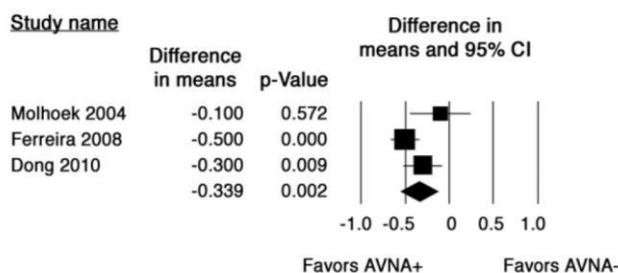


Figura 30 - Forest-plot ilustrativo dos resultados de uma meta-análise comparando o benefício da TRC e da ablação NAV na progressão dos sintomas da IC

Adaptado de Ganesan *et al*, 2012

3.7.8. Efeito sobre a Insuficiência Mitral

A TRC promove a redução da IM, devido à melhoria da função do VE com um aumento da pressão no VE, resultando num aumento das forças de encerramento da VM e melhoria na coaptação dos folhetos. Por outro lado, devido à reversão da remodelagem do VE, reduz-se o tethering e diminui a distorção do aparelho valvular mitral durante a sístole, um sinal indireto da melhor sincronia intra-ventricular (Santos *et al*, 2003; Solis *et al*, 2009).

O componente diastólico da IM é essencialmente dependente do intervalo AV, que pode ser identificado por um prolongado intervalo PR no ECG, podendo ser reduzida ou eliminada aquando da otimização deste intervalo, como descrito anteriormente (Breithard, 2007).

No estudo CARE-HF, verificou-se que os doentes submetidos a TRC e com doença cardíaca não isquémica, apresentaram uma redução da área da regurgitação, aos 18 meses de seguimento (Wikstrom *et al*, 2009).

No estudo MADIT-CRT, verificou-se que a IM melhora um grau ou mais em cerca de 15% dos doentes com TRC-D (Solomon *et al*, 2010).

Porciani *et al*, demonstraram que a melhoria da IM deveu-se, principalmente, à melhoria da sincronia ventricular e que o efeito da TRC na IM é largamente independente da doença de base, quer seja MCD isquémica ou não-isquémica (Porciani *et al*, 2006).

Solis *et al* (2009) e Sitges *et al* (2009) nos seus estudos também verificaram que a TRC promove uma redução significativa da IM, numa elevada percentagem de doentes (53% e 49%, respetivamente).

Santos *et al* (2003) verificaram que a área da IM diminuiu significativamente, acompanhando o remodeling do VE também verificado.

Navqi *et al* (2008) estudaram 35 pacientes submetidos a TRC e com IM moderada a severa e concluíram que, após a TRC, a IM reduziu a menos de moderada em 51% dos doentes ($p < 0,001$). A presença de atraso longitudinal no strain do segmento médio inferior >400 ms juntamente com um strain sistólico negativo nos segmentos basais e médios posteriores, $\geq 9\%$ e 8% , respetivamente, é um preditor de redução da IM com uma sensibilidade de 88%, especificidade de 93%, VPP de 94% e VPN de 87%.

Ypenburg *et al* (2007), verificaram que a TRC reduz a IM e que a interrupção da terapia por 6 meses resultou em recorrência da IM.

3.8. Custo-Eficácia

Devido ao significativo elevado custo dos dispositivos e a esperança de vida curta dos pacientes com IC avançada e QRS prolongado, muito se tem discutido em relação à rentabilidade da TRC.

Foram efetuadas extensas análises de custo-eficácia nos estudos COMPANION e CARE-HF e concluiu-se que a TRC está associada a um aumento dos custos totais quando comparada com o tratamento farmacológico padrão (Vardas *et al*, 2008).

Após um período médio de seguimento de 29.6 meses no CARE-HF, a diferença média de 4.316 euros a mais nos custos foi principalmente atribuída ao próprio dispositivo, com um custo estimado em 5.825 euros. O aumento médio da relação custo/eficácia por ano de vida ganho foi de 29.400 euros no CARE-HF e 28.100 euros no COMPANION com a TRC-P e 46.700 euros com a TRC-D no COMPANION. Ao expandir a análise às perspetivas de vida do doente, o custo médio acrescido de anos-vida ajustados pela qualidade para a TRC-P foi de 19.319 euros no CARE-HF e 19.600 euros no COMPANION, sendo mais do dobro (43.000 euros) para a TRC-D no COMPANION (Calvert *et al*, 2005; Feldman *et al*, 2005).

No entanto, os benefícios clínicos da TRC são economicamente viáveis e podem ser alcançáveis a um preço razoável na maioria dos países europeus. O custo da TRC-D, em comparação com o TRC-P, é variável com a idade, sendo que a longevidade esperada deve ajudar a determinar a utilização da TRC-P ou da TRC-D caso a caso (Vardas *et al*, 2008).

PARTE II – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL

I – Conceptualização do Estudo

A TRC constitui, atualmente, o melhor complemento terapêutico para os doentes com IC sintomáticos e com resposta refratária à terapêutica medica convencional otimizada.

Inúmeros estudos randomizados têm evidenciado e comprovado os benefícios desta terapia na função ventricular, capacidade de exercício, qualidade de vida, classe funcional NYHA, redução da necessidade de hospitalizações por descompensação da IC e, inclusivamente, redução da mortalidade.

Contudo, nem todos os doentes respondem da mesma forma e há uma grande variabilidade que vai desde a ausência de resposta, numa elevada percentagem de doentes, até à normalização da função ventricular com total regressão dos sintomas.

Múltiplos estudos têm sido efetuados na tentativa de perceber uma tão grande variabilidade de resposta, e se a resposta favorável se verifica noutros grupos de pacientes para além daqueles que fazem parte do consenso de implantação, como é o caso dos pacientes em FA.

Apesar de a TRC ter conquistado um lugar de destaque no tratamento da IC, não deixa de ser um assunto atual e objeto de estudo constante.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi verificar se os benefícios comprovados da TRC nos pacientes com IC e RS se estendem, também, aos pacientes em FA.

II – Material e Métodos

1. Amostra

Realizou-se um estudo de coorte prospetivo histórico e multicêntrico, incluindo 397 pacientes que implantaram um dispositivo de TRC (TRC-P ou TRC-D) no sector de Electrofisiologia e Pacing de quatro serviços de Cardiologia distintos (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra: Hospital da Universidade de Coimbra e Centro Hospitalar de Coimbra; Centro Hospitalar do Porto: Hospital de Santo António e no Hospital Distrital de Santarém, EPE).

A população estudada foi dividida em dois grupos, de acordo com o ritmo cardíaco: um grupo de pacientes em RS e um grupo em FA permanente. O grupo de pacientes com FA, por sua vez, foi subdividido em dois grupos: um grupo ao qual se procedeu a ablação NAV e um grupo sem ablação.

Foram incluídos os pacientes com ICC estabilizada com TFO, em classe funcional NYHA \geq II, com uma FEVE \leq 35% e um padrão de BCRE, com duração do QRS \geq 120ms.

Foram incluídos todos os pacientes que tivessem realizado uma avaliação ecocardiográfica transtorácica convencional antes da implantação e, pelo menos, 6 meses após a implantação, bem como avaliação clínica relativamente à classe funcional NYHA para o mesmo período de tempo.

Como critério de exclusão contou-se o não cumprimento de pelo menos um dos critérios de inclusão.

2. Procedimento

A recolha de dados foi realizada através da consulta das bases de dados dos Sectores de Pacing e Electrofisiologia e de Ecocardiografia, bem como do processo clínico único de cada paciente, tendo-se obtido a informação relativa a: dados demográficos; antecedentes e fatores de risco cardiovasculares; comorbilidades; terapêutica prévia à implantação do dispositivo de TRC; etiologia da IC; parâmetros electro e ecocardiográficos; ocorrência de reinternamentos por descompensação de IC prévios e após a data da implantação do dispositivo; mortalidade total e de causa cardiovascular; transplante cardíaco.

Na recolha dos parâmetros ecocardiográficos, apenas foi possível a obtenção, para todos os pacientes, da FEVE, nos dois momentos de avaliação. Nos restantes parâmetros (diâmetros e volumes), existe falta de informação em alguns pacientes, quer antes quer após a implantação ou até mesmo nos dois momentos de avaliação.

A classificação utilizada para a IC foi a classificação da New York Heart Association (NYHA) (Little *et al*, 1994).

A IM, nos relatórios do ecocardiograma transtorácico, encontrava-se classificada em graus, desde grau ligeiro a grau severo. Considerou-se a existência de melhoria da IM, se esta diminuísse, pelo menos, um grau.

Para avaliar a resposta clínica à terapia de ressincronização, utilizou-se a resposta sintomática pela classificação funcional da NYHA. Os pacientes que melhoraram pelo menos uma classe funcional NYHA foram considerados respondedores clínicos. Foram considerados não-respondedores (NR) clínicos, os doentes em que a classe funcional NYHA não melhorou ou aumentou. Definiu-se, também, uma resposta clínica combinada: estar vivo, sem hospitalizações por descompensação de IC e com melhoria de pelo menos uma classe funcional da NYHA (Foley *et al*, 2008).

Definiu-se a variável *major adverse cardiovascular event* (MACE) para os doentes que tivessem pelo menos um dos seguintes eventos: EAM pós-TRC, Morte Cardíaca, AVC pós-TRC, Arritmias Ventriculares pós-TRC, hospitalizações por descompensação da IC ou terminassem o follow-up de TRC por transplante cardíaco.

Definiu-se a variável “morte cardíaca” para os pacientes com morte por descompensação de IC ou MS.

Na literatura verificou-se que existiam diversos critérios de respondedor ecocardiográfico. Desta forma, optou-se por classificar os respondedores, de acordo com limites de melhoria para os parâmetros da FEVE, diâmetros e volumes, com variações $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ e $\geq 15\%$. Foram considerados não-respondedores, os doentes em que os valores destes parâmetros não mostraram melhorias de, pelo menos, 5%.

A variação da FEVE foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: Variação = FEVE na avaliação do follow-up – FEVE basal, definindo-se um aumento de FEVE como variação positiva.

A variação dos volumes telediastólico (VTD) e telesistólico (VTS), foi calculada de acordo com as seguintes fórmulas, respetivamente: Variação VTD = VD 1 – VD 2 e Variação VTS = VS 1- VS 2, correspondendo o momento 1 à avaliação basal e o momento 2 à avaliação no follow-up. Do mesmo modo se procedeu ao cálculo da variação dos diâmetros telediastólico (DTD) e telesistólico (DTS), calculada de acordo com a seguinte fórmula respetivamente: Variação (DTD) = DTD 1 – DTD 2 e Variação DTS = DTS 1- DTS 2. Definiu-se, deste modo, uma diminuição dos diâmetros e volumes como variação positiva.

3. Tratamento Estatístico

Os dados recolhidos foram posteriormente tratados no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows, versão 17.0.

Realizou-se uma estatística descritiva, com cálculo dos valores médios \pm desvio padrão para as variáveis contínuas com distribuição normal, da mediana \pm intervalo interquartil, para variáveis contínuas com distribuição não-normal, e pela análise de frequências absolutas, para as variáveis categóricas.

Para a comparação de variáveis contínuas entre dois grupos, recorreu-se ao teste *t* de Student para amostras independentes ou ao teste *U* de Mann-Whitney (conforme apropriado). Comparações envolvendo três grupos foram realizadas com o teste ANOVA de um fator ou o teste *H* de Kruskal-Wallis (conforme apropriado).

Comparações envolvendo variáveis categóricas assentaram essencialmente no teste do χ^2 , complementado pelo teste exato de *Fisher*, quando apropriado.

A análise de regressão logística de *Cox* foi aplicado para identificar os preditores de mortalidade total, morte cardíaca e MACE durante o *follow-up*. A análise de *Cox* foi também aplicada à identificação dos determinantes da resposta clínica à TRC. A análise comparativa de sobrevida para os diferentes endpoints definidos foi realizada através de curvas de *Kaplan-Meier*, complementadas com o teste *Log-rank*.

A análise de curvas ROC foi aplicada para avaliar a performance dos diversos parâmetros ecocardiográficos avaliados na previsão da resposta clínica, de melhoria de pelo menos 1 grau da classe funcional NYHA. Para cada ponto de corte analisaram-se os valores de sensibilidade e especificidade.

Para todos os testes estatísticos, um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo, para um intervalo de confiança de 95%.

III – Resultados

1. Caracterização da amostra

❖ Grupos em estudo

A população em estudo foi constituída por 397 pacientes com IC e dispositivo de TRC implantado.

Relativamente ao ritmo cardíaco, 260 pacientes (65.5%) estavam em RS e 137 estavam em FA (34.5%). No grupo de pacientes em FA, 26 dos pacientes (20%) foram submetidos a ablação NAV.

❖ Caracterização Demográfica

Na população geral, os pacientes eram na sua maioria do género masculino (72.8%), com uma idade média de 64.92 ± 10.50 anos, com idades mínima e máxima de 27 e 88 anos, respetivamente. O IMC médio foi de 27.22 ± 4.47 Kg/m². (Tabela 17).

Os pacientes em FA mostraram-se significativamente mais velhos (67.50 ± 9.68 versus 63.50 ± 10.64 , $p < 0.001$) e com maior predomínio de indivíduos do género masculino (83.9% versus 66.9%, $p < 0.001$).

Tabela 17 - Caracterização demográfica da população geral, dos pacientes em RS e em FA

| Característica | População geral (n=397) | RS (n=260) | FA (n=137) | <i>p</i> |
|---------------------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| Idade na implantação (anos) | 64.92 ± 10.50 | 63.5 ± 10.64 | 67.5 ± 9.68 | $< 0.001^*$ |
| Género (%) | | | | |
| Masculino | 289 (72.8) | 174 (66.9) | 115 (83.9) | $< 0.001^*$ |
| Feminino | 108 (27.2) | 86 (33.1) | 22 (16.1) | |
| Altura (m) | 1.65 ± 0.08 | 1.65 ± 0.82 | 1.66 ± 0.06 | 0.2 |
| Peso (kg) | 74.61 ± 12.78 | 73.84 ± 13.17 | 76.53 ± 11.61 | 0.1 |
| Índice de massa corporal | 27.22 ± 4.47 | 27.03 ± 4.70 | 27.7 ± 3.82 | 0.3 |
| Superfície corporal (m ²) | 1.91 ± 1.07 | 1.93 ± 1.26 | 1.87 ± 0.16 | 0.7 |

FA - fibrilhação auricular; RS - Ritmo Sinusal

❖ **Caracterização Clínica**

O seguimento clínico médio neste estudo foi de 48.84 meses \pm 29.36 meses (Tabela 18).

A classe funcional NYHA mais prevalente foi a classe III (74.3%) e registou-se uma média de 1.12 \pm 1.3 internamentos por descompensação da IC antes da implantação.

A maioria dos pacientes implantou um dispositivo de TRC-D (66.5%).

Tabela 18 - Caracterização clínica da população geral e dos pacientes com RS e em FA

| Característica | População geral (n=397) | RS (n=260) | FA (n=137) | p |
|---|----------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Seguimento (meses) | 48.84 \pm 29.36 | 51.90 \pm 29.73 | 43.04 \pm 27.83 | 0.004* |
| Dispositivo (%) | | | | |
| TRC-D | 264 (66.5) | 177 (68.1) | 87 (63.5) | 0.36 |
| TRC-P | 133 (33.5) | 83 (31.9) | 50 (36.5) | |
| Internamentos Pré-TRC | 1.12 \pm 1.3 | 0.95 \pm 1.15 | 1.43 \pm 1.5 | 0.001* |
| Etiologia da IC (%) | | | | |
| MCD Isquémica | 142 (35.8) | 93 (35.8) | 49 (35.8) | 0.35 |
| MCD idiopática | 223 (56.2) | 144 (55.4) | 79 (57.7) | |
| Classe NYHA (%) | | | | |
| II | 42 (10.6) | 32 (12.3) | 10 (7.3) | |
| III | 295 (74.3) | 196 (75.4) | 99 (72.3) | |
| IV | 60 (15.1) | 32 (12.3) | 28 (20.4) | 0.05* |
| Medicação prévia (%) | | | | |
| BB | 267 (67.3) | 183 (70.4) | 84 (61.3) | 0.07 |
| IECA's | 274 (69) | 181(69.6) | 93 (67.3) | 0.7 |
| Diuréticos | 372 (93.7) | 246 (94.6) | 126 (92) | 0.3 |
| Espironolactona | 245 (61.7) | 160 (61.5) | 85 (62) | 0.7 |
| Amiodarona | 127 (32) | 65 (25) | 62 (45.3) | <0.001* |
| Digoxina | 201 (50,6) | 112 (43.1) | 89 (65) | < 0.001* |
| ARA | 50 (12.6) | 28 (10.8) | 22 (16.1) | 0.1 |
| Estatina | 164 (41.3) | 108 (41.5) | 56 (40.9) | 0.9 |
| AAS | 74 (18.6) | 52 (20) | 22 (16.1) | 0.3 |
| Varfarina | 181 (45.6) | 91 (35) | 90 (65.7) | <0.001* |
| Comorbilidades, Antecedentes e FR cardiovasculares (%) | | | | |
| Doença Coronária | 144 (36.3) | 93 (35.8) | 51 (37.2) | 0.7 |
| HTA | 196 (49.4) | 125 (48.1) | 71 (51.8) | 0.5 |
| HTP | 74 (18.6) | 49 (18.8) | 25 (18.2) | 0.9 |
| EAM | 36 (9.1) | 19 (7.3) | 17 (12.4) | 0.09 |
| Dislipidémia | 143 (36) | 98 (37.7) | 45(32.8) | 0.4 |
| Diabetes | 117 (29.5) | 83 (31.9) | 34 (24.8) | 0.1 |
| AVC | 22 (5.5) | 6 (2.3) | 16 (11.7) | <0.001* |
| Cirurgia Valvular | 23 (5.8) | 5 (1.9) | 18 (13.2) | <0.001* |
| IRC | 53 (13.4) | 30 (11.5) | 23 (16.8) | 0.1 |

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA: antagonista do recetor da angiotensina; AVC: acidente vascular cerebral; BB: beta-bloqueante; EAM: enfarte agudo do miocárdio; FA: Fibrilhação Auricular; FR: fatores de risco; HTA: Hipertensão arterial; HTP: hipertensão pulmonar; IC: insuficiência cardíaca; IECA: Inibidor da enzima conversão da angiotensina; IRC: insuficiência renal crónica; MCD: Miocardiopatia dilatada; NYHA: New York Association; RS: Ritmo sinusal; TRC-D: Pace biventricular com Cardioversor desfibrilhador implantável; TRC-P: Pace biventricular.

A etiologia mais frequentemente identificada para a IC foi a MCD idiopática (56.2%), seguida pela MCD de origem isquémica (35.8%). Registaram-se também casos de MCD alcoólica (5.8%) e de MCD de origem iatrogénica (2.2%).

Atendendo aos fatores de risco cardiovasculares, aproximadamente 49.4% da população apresentava HTA, 18.6% HTP, cerca de um terço diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (29.5%), 36% dislipidémia e 36.3% doença coronária.

Relativamente aos antecedentes cardiovasculares, 5.5% dos pacientes já haviam sofrido um AVC, 9.1% EAM prévio e 5.8% apresentavam historial de patologia valvular submetida a intervenção cirúrgica.

Também se registaram casos de comorbilidades frequentemente associadas à IC, como a DPOC (8.82%), SAOS (4.03%) e a IRC, presente em 13.4% dos pacientes.

Previamente à implantação, 93.7% da população global encontrava-se medicada com diuréticos, 69% com IECA's, 61.7% com espironolactona, 67.3% com BB, 50.6% com digoxina, 41.3% com Estatinas, 32% com amiodarona e 45.6% estavam anticoagulados com Varfarina.

De seguida, apresenta-se uma análise comparativa das características clínicas do grupo de pacientes em RS e do grupo em FA.

Atendendo à etiologia da IC, ambos os grupos reuniram maior número de casos de MCD idiopática (55.4% para RS e 57.7% para a FA; $p=0.35$), seguida da MCD isquémica (35.8% em ambos os grupos).

A maioria dos pacientes de ambos os grupos encontrava-se em classe funcional NYHA III (75.4% versus 72.3%, respetivamente para RS e FA). A percentagem de pacientes em classe funcional NYHA IV foi significativamente superior nos pacientes em FA (20.4% versus 12.3%, $p=0.05$).

No que diz respeito aos antecedentes cardiovasculares foram observadas algumas diferenças significativas. O grupo de pacientes em FA revelou maior número de casos com antecedentes de AVC (11.7% versus 2.3% no grupo de RS; $p<0.001$) e de cirurgia valvular (13.2% versus 1.9%, respetivamente no grupo em FA versus em RS, $p<0.001$).

No que diz respeito aos fatores de risco cardiovasculares, a HTA foi registada com uma elevada prevalência em ambos os grupos (48.1% e 51.8%, respetivamente para RS e FA), assim como a Diabetes *mellitus* tipo 2 (31.9% para RS versus 24.8% para FA) e a

dislipidemia (37.7% para RS *versus* 32.8% para FA), mas sem diferenças significativas. Cerca de 5% dos doentes de ambos os grupos tinham história familiar de MS e eram fumadores ativos, não se verificando diferenças estatisticamente significativas.

A medicação prévia diferiu apenas pela maior prescrição no grupo com FA de amiodarona (45.3% *versus* 25%, $p<0.001$), de digoxina (65% *versus* 43.1%, $p<0.001$) e de varfarina (65.7% *versus* 35%, $p<0.001$).

Em termos gerais, a análise descritiva demonstra um perfil clínico ligeiramente mais desfavorável no grupo de pacientes em FA, algo expectável atendendo a que a FA é intrinsecamente um marcador de doença cardiovascular mais grave.

❖ Caracterização ecocardiográfica e electrocardiográfica previamente à TRC

Na Tabela 19, encontram-se os dados eco e electrocardiográficos relativos à avaliação dos pacientes previamente à implantação do dispositivo para TRC.

A avaliação da FEVE pelo Método de Simpson demonstrou uma depressão severa da função sistólica do VE na Coorte, com um valor médio de FEVE de $24.80\pm 5.9\%$ e um alargamento severo dos diâmetros telesistólico e telediastólicos do VE. A análise do electrocardiograma revelou que a duração do QRS se encontra aumentada ($143.60\pm 22.04\text{ms}$, variando entre os 120ms e os 240ms).

Comparando o grupo de pacientes em RS com o grupo em FA, verificamos que não existiam diferenças ecocardiográficas significativas. Ambos os grupos apresentavam uma depressão severa da função do VE ($24.66 \pm 6.06\%$ para o RS *versus* $25.07 \pm 5.63\%$ para a FA; $p=0.5$) e um alargamento severo dos diâmetros ventriculares.

A duração média do QRS de base de ambos os grupos foi também semelhante ($144.87\pm 21.80\text{ms}$ para o RS *versus* $141.20\pm 22.03\text{ms}$ para a FA; $p=0.1$).

Tabela 19 - Características ecocardiográficas e electrocardiográficas de base

| Parâmetro | População geral | RS | FA | p |
|---------------------------------|-----------------|----------------|----------------|------|
| QRS (ms) | 143.60± 22.04 | 144.87 ± 21.80 | 141.20 ± 22.03 | 0.1 |
| FEVE (%) | 24.80±5.9 | 24.67 ± 6.06 | 25.07 ± 5.63 | 0.5 |
| Ø TD VE (MM) (mm) | 73.43±9.0 | 74.06 ± 9.30 | 72.24 ± 8.36 | 0.6 |
| Ø TS VE (MM) (mm) | 61.12±9.2 | 61.31 ± 9.38 | 60.673 ± 8.82 | 0.6 |
| VTD VE (BP) (ml) | 244.22±85.49 | 250.22 ± 89.05 | 226.58 ± 71.87 | 0.07 |
| VTS VE (BP) (ml) | 181.21± 70.45 | 186.07 ± 74.28 | 166.87 ± 55.88 | 0.08 |
| VTD VE/ASC (ml/m ²) | 139.75± 50.47 | 142.22 ± 53.22 | 131.77 ± 39.96 | 0.3 |
| VTS VE/ASC (ml/m ²) | 105.18 ± 41.37 | 107.89 ± 43.8 | 96.37 ± 31.20 | 0.3 |

Ø: diâmetro; ASC: área de superfície corporal; BP: biplano; FA: fibrilhação auricular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ml: mililitros; mm: milímetros; ms: milissegundos; MM: modo M; RS: Ritmo sinusal; TD: telediastólico; TS: telesistólico; VE: ventrículo esquerdo; VTD: volume telediastólico; VTS: volume telesistólico.

❖ Caracterização ecocardiográfica após o seguimento

Na avaliação ecocardiográfica após a implantação, os dois grupos continuaram a revelar-se semelhantes entre si, sem diferenças nos parâmetros ecocardiográficos avaliados (Tabela 20).

Tabela 20 - Características ecocardiográficas dos pacientes com RS e em FA durante o seguimento

| Parâmetro | RS | FA | p |
|---------------------------------|-----------------|----------------|-----|
| FEVE (%) | 34.33 ± 11.06 | 33.17 ± 10.17 | 0.3 |
| Varição FEVE (%) | 9.66 ± 10.97 | 8.09 ± 9.61 | 0.1 |
| Ø TD VE (MM) (mm) | 68.49 ± 10.87 | 67.44 ± 10.11 | 0.3 |
| Diferença Ø TD VE (mm) | 5.68 ± 8.59 | 4.90 ± 7.56 | 0.4 |
| Varição Ø TD VE (%) | 7.37 ± 11.26 | 6.65 ± 10.09 | 0.5 |
| Ø TS VE (MM) (mm) | 55.89 ± 12.19 | 55.74 ± 11.67 | 0.9 |
| Diferença Ø TS VE (mm) | 5.53 ± 8.60 | 5.05 ± 9.14 | 0.7 |
| Varição Ø TS VE (%) | 8.97 ± 14.01 | 8.19 ± 13.98 | 0,7 |
| VTD VE (BP) (ml) | 226.44 ± 186.29 | 202.02 ± 86.63 | 0.3 |
| Diferença VTD VE (ml) | 36.94 ± 69.70 | 33.8 ± 58.01 | 0.8 |
| Varição VTD VE (%) | 14.42 ± 26.35 | 13.9 ± 25.44 | 0.9 |
| VTS VE (BP) (ml) | 146.23 ± 96.78 | 137.29 ± 74.52 | 0.5 |
| Diferença VTS VE (ml) | 38.93 ± 67.99 | 33.67 ± 56.88 | 0.6 |
| Varição VTS VE (%) | 21.66 ± 31.99 | 20.70 ± 32.73 | 0.9 |
| VTD VE/ASC (ml/m ²) | 135.37 ± 116.15 | 113.48 ± 47.42 | 0.3 |
| VTS VE/ASC (ml/m ²) | 87.80 ± 57.10 | 76.90 ± 40.70 | 0.2 |

Ø: diâmetro; ASC: área de superfície corporal; BP: biplano; FA: fibrilhação auricular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ml: mililitros; mm: milímetros; ms: milissegundos; MM: modo M; RS: ritmo sinusal; TD: telediastólico; TS: telesistólico; VE: ventrículo esquerdo; VTD: volume telediastólico; VTS: volume telesistólico

2. Análise Comparativa

Fez-se uma análise dos benefícios clínicos e ecocardiográficos da TRC no grupo de pacientes em RS e em FA. Em primeiro lugar, procedeu-se a uma comparação dos benefícios da TRC entre estes dois grupos. Posteriormente, efetuaram-se os procedimentos estatísticos para verificar se os efeitos da TRC eram significativos em cada grupo.

Do mesmo modo, procedeu-se para uma análise dos pacientes em FA submetidos ou não a ablação NAV.

❖ Resposta clínica

Fazendo uma análise comparativa em relação ao tipo de resposta clínica à TRC nos pacientes em RS e em FA, verificou-se que o grupo em FA apresentou menor número significativo de respondedores com resposta clínica combinada (38.7% versus 51.9% para o RS, $p=0.01$) (Tabela 21).

Em relação à melhoria clínica da classe funcional da NYHA, não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos.

Tabela 21 -Resposta clínica à TRC dos pacientes com RS versus FA

| Critério de Resposta | RS (n=260) | FA (n=137) | p |
|---|----------------------|----------------------|----------|
| Resposta clínica combinada (%) | | | |
| - Vivo, sem hospitalizações por IC e com melhoria \geq 1 classe da NYHA | 135 (51.9) | 53 (38.7) | 0.01* |
| Respondedor NYHA (%) | 172 (66.2) | 86 (62.8) | 0.5 |

FA - fibrilhação auricular; IC - insuficiência cardíaca; RS - ritmo sinusal; NYHA - New York Heart Association

Na avaliação prévia à implantação da TRC, o grupo em FA tinha maior número de pacientes com IC em classe funcional NYHA IV (20.4% versus 12.3).

Verificaram-se melhorias significativas na classe funcional NYHA em ambos os grupos, com um aumento significativo dos pacientes em classe funcional I e II após a implantação da TRC (Gráficos 3 e 4).

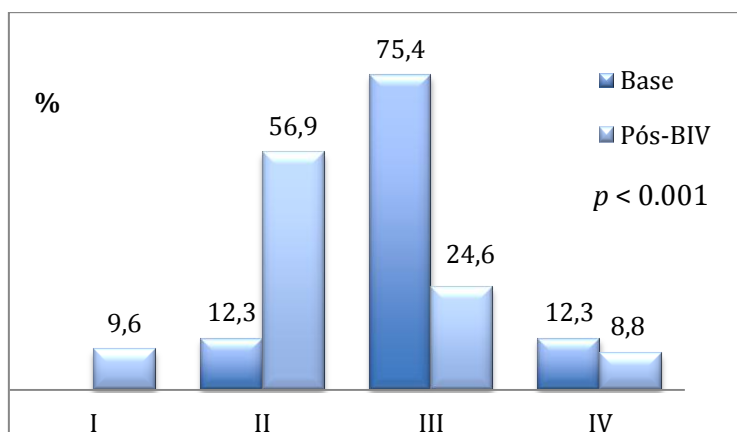


Gráfico 3 - Variação da Classe NYHA nos pacientes em RS

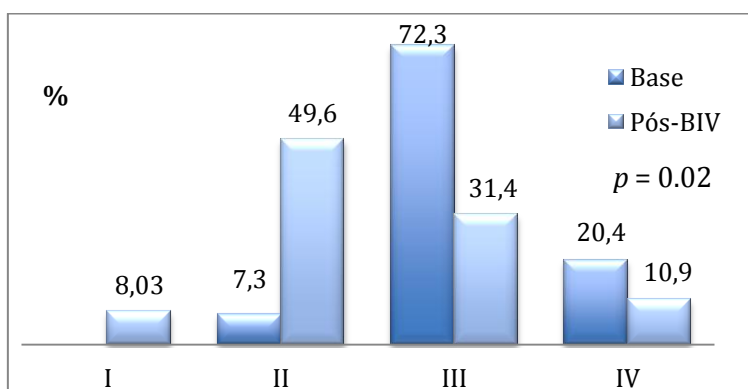


Gráfico 4 Variação da Classe NYHA nos pacientes em FA

Fazendo uma análise comparativa do grupo de pacientes em FA em termos dos benefícios da ablação do NAV no tipo de resposta clínica, verificou-se que o número de respondedores pela resposta clínica combinada foi significativamente superior no grupo que não foi submetido a ablação AV (43.2% *versus* 19.2% para o grupo com ablação NAV, $p=0.004$) (Tabela 22).

Atendendo à resposta clínica pela melhoria de pelo menos uma classe funcional NYHA, registou-se uma elevada percentagem de resposta em ambos os grupos (65.4% para o

grupo com ablação versus 62.2% para o grupo sem ablação) mas a diferença entre grupos não atingiu critérios de significância estatística.

Tabela 22 - Resposta clínica dos pacientes em FA com e sem ablação AV

| Critério de Resposta | FA + Ablação NAV (n=26) | FA s/Ablação NAV (n=111) | p |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|----------|
| Resposta clínica combinada (%) - Vivo, sem hospitalizações por IC e com melhoria \geq 1 classe da NYHA | 5 (19.2) | 48 (43.2) | 0.004* |
| Respondedor NYHA (%) | 17 (65.4) | 69 (62.2) | 0.8 |

FA - fibrilhação auricular; IC - Insuficiência cardíaca; NAV: nódulo aurículo-ventricular; NYHA - New York Heart Association; RS - Ritmo sinusal

No grupo de pacientes em FA não submetido a ablação NAV, verificou-se uma diminuição significativa do número de pacientes nas classes funcionais III e IV (Gráfico 5).

No caso dos pacientes submetidos à ablação NAV, verificou-se igualmente que uma elevada percentagem melhorou a classe funcional NYHA (65.4%), não sendo, no entanto, estatisticamente significativo (Gráfico 6).

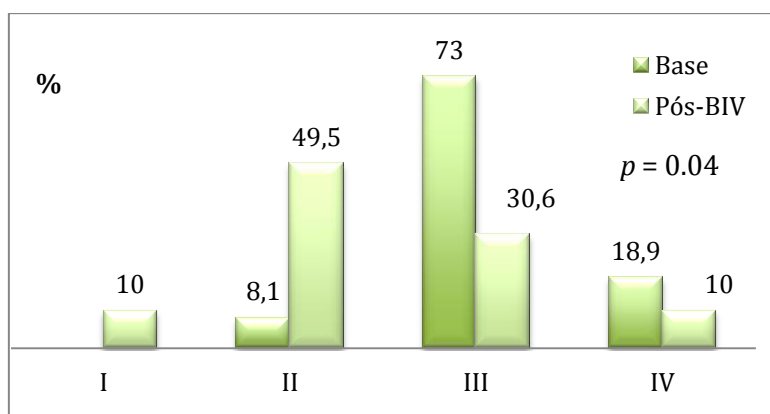


Gráfico 5 - Variação da Classe NYHA nos pacientes em FA sem ablação NAV

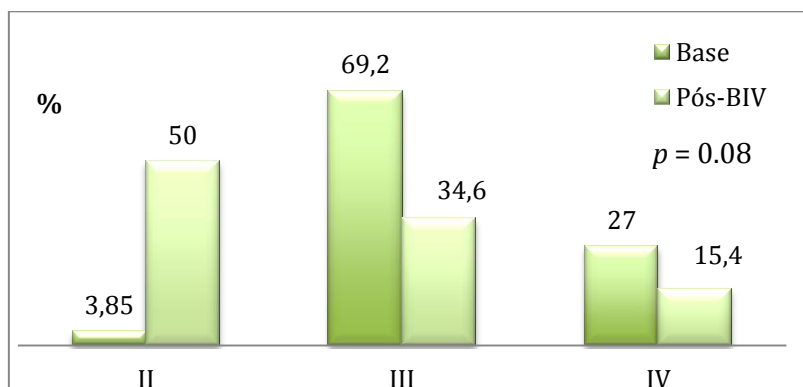


Gráfico 6 - Variação da Classe NYHA nos pacientes em FA submetidos a ablação NAV

❖ Caracterização dos pacientes respondedores e não respondedores

Utilizando a melhoria de pelo menos uma classe funcional NYHA como marcador de existência de resposta clínica, observou-se uma elevada percentagem de pacientes que não responderam clinicamente à TRC, tanto no grupo em RS como em FA.

Desta forma, foi possível comparar as características de dois grupos de pacientes: um grupo classificado como respondedor e outro como não respondedor (NR) (Tabela 23).

Verificou-se que 258 pacientes foram considerados respondedores, correspondendo a 65% da totalidade da amostra.

Os pacientes respondedores eram significativamente mais velhos (65.84 ± 10.19 anos *versus* 63.18 ± 10.84 anos; $p=0.001$) e com menor predomínio de indivíduos do género masculino (70.9% *versus* 76.2% para os NR).

Em relação aos antecedentes, fatores de risco cardiovasculares e co-morbilidades, os pacientes respondedores apresentaram menor prevalência de IRC (8.9% *versus* 21.6% para os não respondedores, $p=0.001$) e de HTP (13.2% *versus* 28.8% para os não respondedores, $p<0.001$) e menos antecedentes de cirurgia valvular (3.9% *versus* 9.4% para os não respondedores, $p=0.03$).

Os pacientes não respondedores apresentaram uma maior ocorrência de eventos cardiovasculares major (68.34% *versus* 40.7% para os respondedores, $p<0.001$).

Em relação às características ecocardiográficas, apesar de não se ter verificado uma diferença entre os grupos ao nível da FEVE prévia à implantação, verificou-se que, após

a TRC, os pacientes com uma evolução clínica favorável mostraram uma maior variação da FEVE ($12.17 \pm 9.8\%$ versus $6.38 \pm 10.44\%$; $p < 0.001$), evoluindo de uma disfunção sistólica severa para moderada.

Também se verificou que os pacientes respondedores apresentavam menores volumes e diâmetros ventriculares de base e maior variação significativa destes parâmetros.

Tabela 23 - Características dos pacientes respondedores versus não-respondedores clínicos

| Parâmetro | Respondedores (n=258) | NR (n=139) | <i>p</i> |
|---|--------------------------|-----------------|----------|
| Dados demográficos | | | |
| Idade | 65.84 ± 10.19 | 63.18 ± 10.84 | 0.02* |
| Gênero Masculino | 183 (70.9) | 106 (76.2) | 0.04* |
| FA | 86 (33.3) | 51 (36.7) | 0.5 |
| FA + ablação NAV | 17 (6.6) | 9 (6.5) | 0.8 |
| Parâmetros clínicos | | | |
| MCD isquêmica | 90 (34.9) | 52 (37.4) | 0.6 |
| Internamentos IC | | | |
| Pré-TRC | 1.07 ± 1.28 | 1.20 ± 1.34 | 0.3 |
| Pós-TRC | 0.46 ± 1.04 | 1.61 ± 2.27 | <0.001* |
| Comorbilidades e FR cardiovasculares | | | |
| MACE | 105 (40.7) | 95 (68.3) | <0.001* |
| Cirurgia Valvular | 10 (3.9) | 13 (9.4) | 0.03* |
| IRC | 23 (8.9) | 30 (21.6) | 0.001* |
| HTP | 34 (13.2) | 40 (28.8) | <0.001* |
| BB | 176 | 91 | 0.6 |
| TRC-D | 165 | 99 | 0.1 |
| Parâmetros Ecocardiográficos | | | |
| FEVE (%) | | | |
| Basal | 25.04 ± 5.87 | 24.30 ± 5.97 | 0.3 |
| Pós-TRC | 37.16 ± 9.99 | 27.93 ± 9.51 | <0.001* |
| Variação (%) | 12.12 ± 10.27 | 3.57 ± 8.61 | <0.001* |
| VTD VE (BP) (ml) | | | |
| Basal | 229.94 ± 80.07 | 264.01 ± 89.18 | 0.004* |
| Pós-TRC | 201.68 ± 192.81 | 250.01 ± 115.42 | 0.03* |
| Variação (%) | 18.87±27.19 | 7.89±23.13 | 0.004* |
| VTS VE (BP) (ml) | | | |
| Basal | 172.16 ± 69.86 | 193.74 ± 69.72 | 0.03* |
| Pós-TRC | 118.31 ± 73.76 | 184.10 ± 102.76 | <0.001 |
| Variação (%) | 30.50±31.53 | 8.12±28.45 | <0.001* |
| ØTD VE (MM) (ml) | | | |
| Basal | 72.30 ± 8.54 | 75.55 ± 9.50 | 0.001* |
| Pós-TRC | 65.88 ± 9.47 | 72.28 ± 11.37 | <0.001* |
| Variação (%) | 8.46±11.38 | 4.28±9.48 | <0.001* |
| ØVTS VE (MM) (ml) | | | |
| Basal | 59.21 ± 8.72 | 64.14 ± 9.17 | <0.001* |
| Pós-TRC | 52.45 ± 10.69 | 61.07 ± 12.11 | <0.001* |
| Variação (%) | 11.16±14.33 | 5.02±12.60 | <0.001* |

Ø: diâmetro; BP: biplano; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HTA: hipertensão arterial; HTP: hipertensão pulmonar; IC: insuficiência cardíaca; IRC: insuficiência renal crônica; MM: Modo M; MC: Miocardiopatia; VE: ventrículo esquerdo; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TD: telediastólico; TS: telesistólico; VTD: volume telediastólico; VTS: volume telesistólico

❖ **Resposta ecocardiográfica: função ventricular, remodelagem inversa e IM**

Foi também analisado o efeito da TRC a nível ecocardiográfico na função ventricular, na existência de remodelagem inversa e na redução do grau da IM.

Em relação ao impacto da TRC na função ventricular, no que diz respeito à FEVE, verificou-se que, em ambos os grupos, os pacientes NR estavam em proporções semelhantes (33.1% para RS versus 34.3% para FA, $p=0.7$) (Tabela 24).

Tabela 24 - Variação da FEVE nos pacientes com RS versus FA

| % de variação FEVE | RS (n=260) | FA (n=137) | <i>p</i> |
|-----------------------|---------------|---------------|----------|
| ≥ 5% | 175 (67.3) | 90 (65.7) | 0.7 |
| ≥ 10% | 119 (45.8) | 56 (40.9) | 0.3 |
| ≥ 15% | 74 (28.5) | 33 (24.1) | 0.3 |
| NR | 86 (33.1) | 47 (34.3) | 0.7 |

FA - fibrilhação auricular; FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NR - não respondedor; RS - Ritmo sinusal.

Em relação ao grupo de pacientes em FA, submetidos a ablação NAV, a ausência de resposta à variação da FEVE não apresentou diferença significativa relativamente ao grupo sem ablação (30.8% versus 35.1%, respetivamente para o grupo com ablação e sem ablação, $p=0.3$) (Tabela 25).

Tabela 25 - Variação da FEVE nos pacientes em FA submetidos a ablação NAV versus sem ablação

| % de variação FEVE | Ablação NAV (n=26) | S/Ablação NAV (n=111) | <i>p</i> |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------|----------|
| ≥ 5% | 18(69.2) | 72 (64.9) | 0.9 |
| ≥ 10% | 12 (46.2) | 44 (39.6) | 0.5 |
| ≥ 15% | 10 (38.5) | 23 (20.7) | 0.1 |
| NR | 8 (30.8) | 39 (35.1) | 0.3 |

FA - fibrilhação auricular; NAV - nódulo aurículo-ventricular; NR - não respondedor; RS - Ritmo sinusal.

Quanto à resposta ecocardiográfica em termos de volumes ventriculares, verificou-se que a proporção de pacientes que não obtiveram uma resposta positiva, tanto para o volume telediastólico como telesistólico foi comparável entre o grupo em RS e em FA (Tabela 26).

Tabela 26 - Variação dos volumes ventriculares nos pacientes com RS versus FA

| % de aumento | | RS (n=152) | FA (n=43) | <i>p</i> |
|------------------------------|-------|---------------|--------------|----------|
| Volume Telediastólico | ≥ 5% | 102 (67.1) | 31 (72.1) | 0.5 |
| | ≥ 10% | 84 (55.3) | 23 (53.5) | 0.8 |
| | ≥ 15% | 74 (48.7) | 19 (44.2) | 0.6 |
| | NR | 51 (33.6) | 12 (27.9) | 0.5 |
| Volume Telesistólico | 5% | 108 (71.1) | 28 (65.1) | 0.4 |
| | ≥ 10% | 100 (65.8) | 27 (62.8) | 0.7 |
| | ≥ 15% | 90 (59.2) | 25 (58.1) | 0.9 |
| | NR | 44 (28.9) | 15 (34.9) | 0.4 |

FA - fibrilhação auricular; NR - não respondedor; RS - Ritmo sinusal.

Tendo em conta o grupo de pacientes em FA submetidos a ablação NAV e sem ablação NAV, não se verificaram diferenças significativas no que diz respeito à melhoria dos volumes ventriculares (Tabela 27).

Tabela 27 - Variação dos volumes ventriculares nos pacientes em FA submetidos a ablação NAV versus sem ablação

| % de aumento | | Ablação NAV (n=12) | S/Ablação NAV (n=31) | <i>p</i> |
|------------------------------|-------|-----------------------|-------------------------|----------|
| Volume Telediastólico | ≥ 5% | 9 (75) | 22 (71) | 0.8 |
| | ≥ 10% | 9 (75) | 14 (45.2) | 0.2 |
| | ≥ 15% | 7 (58.3) | 12 (38.7) | 0.4 |
| | NR | 3 (25) | 9 (29) | 0.8 |
| Volume Telesistólico | ≥ 5% | 8 (66.7) | 20 (64.5) | 0.9 |
| | ≥ 10% | 6 (66.7) | 19 (61.3) | 0.7 |
| | ≥ 15% | 8 (66.7) | 17 (54.8) | 0.5 |
| | NR | 4 (33.3) | 11 (35.5) | 0.7 |

NAV - nódulo aurículo-ventricular; NR - não respondedor.

Analisando a resposta ecocardiográfica em termos de melhorias nos diâmetros do VE, verificou-se que não existiram diferenças significativas no número de pacientes NR entre o grupo em RS e em FA (Tabela 28).

Tabela 28 - Variação dos diâmetros do VE nos pacientes com RS versus FA

| | % de aumento | RS | FA | <i>p</i> |
|----------------------------|--------------|------------|-----------|----------|
| | | (n=260) | (n=136) | |
| Diâmetro diastólico | ≥ 5% | 156 (60) | 75 (54.7) | 0.3 |
| | ≥ 10% | 103 (39.6) | 42 (30.7) | 0.07 |
| | ≥ 15% | 52 (20) | 19 (13.9) | 0.1 |
| | NR | 104 (40) | 61 (44.9) | 0.3 |
| Diâmetro Sistólico | ≥ 5% | 111 (56.6) | 46 (56.8) | 0.9 |
| | ≥ 10% | 82 (41.8) | 34 (42) | 0.9 |
| | ≥ 15% | 58 (29.7) | 23 (28.4) | 0.8 |
| | NR | 85 (43.4) | 35 (43.2) | 0.9 |

FA - fibrilhação auricular; NR - não respondedor; RS - Ritmo sinusal.

No grupo de pacientes em FA, também não se registaram diferenças significativas nas dimensões ventriculares, quando se comparou os pacientes submetidos a ablação NAV com os pacientes sem a intervenção (Tabela 29).

Tabela 29 - Variação dos diâmetros do VE nos pacientes em FA submetidos a ablação NAV versus sem ablação

| | % de aumento | Ablação NAV | S/Ablação NAV | <i>p</i> |
|----------------------------|--------------|-------------|---------------|----------|
| | | (n=26) | (n=111) | |
| Diâmetro Diastólico | ≥ 5% | 15 (57.7) | 60 (54.1) | 0.5 |
| | ≥ 10% | 10 (38.5) | 32 (28.8) | 0.1 |
| | ≥ 15% | 7 (23.1) | 13 (11.7) | 0.08 |
| | NR | 10 (40) | 51 (45.9) | 0.6 |
| Diâmetro Sistólico | ≥ 5% | 11 (73.3) | 35 (53) | 0.3 |
| | ≥ 10% | 7 (46.7) | 27 (40.9) | 0.9 |
| | ≥ 15% | 7 (46.7) | 16 (24.2) | 0.2 |
| | NR | 4 (26.7) | 31 (47) | 0.4 |

NAV - nódulo aurículo-ventricular; NR - não respondedor.

Constatou-se, para todos os parâmetros ecocardiográficos e em todos os grupos, que, à medida que o valor limite para a sua variação aumentou, o número de respondedores diminuiu, isto é, para uma variação $\geq 5\%$, o número de pacientes respondedores foi superior do que quando o limite de variação subiu para $\geq 15\%$.

Posteriormente, analisamos os efeitos ecocardiográficos da TRC nos três grupos em estudo: RS, FA com ablação NAV e FA sem ablação NAV. Verificamos que não existiam diferenças significativas entre estes grupos (Tabela 30).

Tabela 30 - Comparação dos benefícios ecocardiográficos dos pacientes em RS e em FA com e sem ablação NAV

| Parâmetro | RS (n=260) | FA + Ablação NAV (n=26) | FA s/Ablação NAV (n=111) | <i>p</i> |
|---------------------|---------------|-------------------------------|--------------------------------|----------|
| Varição FEVE (%) | 9.67 ± 10.97 | 10.27 ± 12.11 | 7.58 ± 8.90 | 0.2 |
| Varição Ø TD VE (%) | 7.25 ± 11.30 | 8.88 ± 12.01 | 5.97 ± 9.71 | 0.4 |
| Varição Ø TS VE (%) | 8.98 ± 14.0 | 13.60 ± 18.10 | 6.96 ± 12.70 | 0.2 |
| Varição VTD VE (%) | 14.42 ± 26.35 | 15.69 ± 31.73 | 13.25 ± 23.10 | 0.9 |
| Varição VTS VE (%) | 21.67 ± 31.99 | 29.90 ± 32.04 | 17.14 ± 32.81 | 0.5 |

Ø: diâmetro; FA - fibrilhação auricular; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; cardíaca; ml - mililitros; ms - milissegundos; MM - modo M; NAV – nódulo aurículo-ventricular; RS - Ritmo sinusal; TD - telediastólico; TS - telesistólico; VE - ventrículo esquerdo; VTD - volume telediastólico; VTS - volume telesistólico.

Feita a comparação dos efeitos ecocardiográficos da TRC entre os grupos, procurou-se avaliar se estes efeitos eram significativos em cada grupo (Tabela 31). Após a TRC, verificaram-se melhorias significativas dos parâmetros ecocardiográficos, tanto nos pacientes em RS como em FA: aumento da FEVE e diminuição dos volumes e diâmetros ventriculares.

Tabela 31 - Comparação ecocardiográfica de base e do seguimento nos pacientes em RS e em FA

| Parâmetro** | RS | <i>p</i> | FA | <i>p</i> |
|--------------------------------------|-----------------|----------|----------------|----------|
| FEVE (%) | (n=260) | | (n=137) | |
| Base | 24.66 ± 6.06 | < 0.001* | 25.07 ± 5.63 | < 0.001* |
| Pós | 34.33 ± 11.06 | | 33.17 ± 10.17 | |
| Ø TD VE (MM) (mm) | n=260 | | n=136 | |
| Base | 74.06 ± 9.30 | < 0.001* | 72.25 ± 8.35 | < 0.001* |
| Pós | 68.49 ± 10.87 | | 67.44 ± 10.11 | |
| Ø TS VE (MM) (mm) | n=196 | | n=81 | |
| Base | 61.41 ± 9.42 | < 0.001* | 60.80 ± 8.92 | < 0.001* |
| Pós | 55.89 ± 12.19 | | 55.70 ± 11.67 | |
| VTD VE (BP) (ml) | n=152 | | n=43 | |
| Base | 251.58 ± 89.79 | < 0.001* | 225.01 ± 77.1 | < 0.001* |
| Pós | 214.64 ± 108.19 | | 191.21 ± 83.46 | |
| V TS VE (BP) (ml) | n=152 | | n=43 | |
| Base | 186.27 ± 74.05 | < 0.001* | 164.84 ± 59.28 | < 0.001* |
| Pós | 147.34 ± 96.34 | | 131.16 ± 73.84 | |
| VTD VE/ASC (ml/m²) | n=100 | | n=26 | |
| Base | 144.97 ± 53.86 | < 0.001* | 132.47 ± 42.84 | 0.001* |
| Pós | 126.84 ± 63.30 | | 109.91 ± 46.72 | |
| VTS VE/ASC (ml/m²) | n=100 | | n=26 | |
| Base | 110.09 ± 44.33 | < 0.001* | 96.84 ± 32.51 | 0.001* |
| Pós | 89.23 ± 57.10 | | 74.60 ± 39.51 | |

Ø: diâmetro; ASC: área de superfície corporal; BP: biplano; FA: fibrilhação auricular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ml: mililitros; ms: milissegundos; MM: modo M; RS: Ritmo sinusal; TD: telediastólico; TS: telesistólico; VE: ventrículo esquerdo; VTD: volume telediastólico; VTS: volume telesistólico.

**Foram considerados apenas os pacientes com valores para cada parâmetro nos dois momentos de avaliação.

Nos pacientes em FA, o aumento da FEVE e a diminuição dos diâmetros ventriculares foram significativos, quer se tenha procedido a ablação NAV ou não (Tabela 32).

Em relação aos volumes ventriculares, no grupo não submetido a ablação NAV, as diminuições verificadas foram significativas. Porém, no grupo submetido a ablação NAV a diferença significativa registou-se apenas na diminuição do volume telesistólico.

Tabela 32 - Comparação ecocardiográfica de base e do seguimento nos pacientes em FA com e sem ablação NAV

| Parâmetro** | Ablação NAV | p | S/Ablação NAV | p |
|--------------------------------------|-----------------|---------|----------------|---------|
| FEVE (%) | (n=26) | | (n=111) | |
| Base | 25.31 ± 4.90 | <0.001* | 25.02 ± 5.81 | <0.001* |
| Pós | 35.58 ± 13.10 | | 32.60 ± 9.35 | |
| Ø TD VE (MM) (mm) | n=25 | | n=111 | |
| Base | 73.60 ± 8.01 | 0.001* | 71.95 ± 8.43 | <0.001* |
| Pós | 66.92 ± 10.87 | | 67.56 ± 9.98 | |
| Ø TS VE (MM) (mm) | n=15 | | n=66 | |
| Base | 64.6 ± 7.35 | 0.016* | 59.93 ± 9.07 | <0.001* |
| Pós | 55.47 ± 12.34 | | 55.80 ± 11.61 | |
| VTD VE (BP) (ml) | n=12 | | n=31 | |
| Base | 210.42 ± 81.02 | 0.07 | 230.64 ± 76.15 | 0.003* |
| Pós | 178.01 ± 104.10 | | 196.32 ± 75.37 | |
| VTS VE (BP) (ml) | n=12 | | n=31 | |
| Base | 152.17 ± 59.98 | 0.016* | 169.74 ± 55.26 | 0.007* |
| Pós | 113.33 ± 89.94 | | 138.06 ± 67.02 | |
| VTD VE/ASC (ml/m²) | n=7 | | n=19 | |
| Base | 127.05 ± 48.01 | 0.09 | 134.48 ± 42.01 | 0.005* |
| Pós | 108.09 ± 65.78 | | 110.36 ± 39.86 | |
| VTS VE/ASC (ml/m²) | n=7 | | n=19 | |
| Base | 91.61 ± 35.60 | 0.08 | 98.77 ± 32.10 | 0.007* |
| Pós | 69.83 ± 58.77 | | 76.36 ± 31.69 | |

Ø: diâmetro; ASC: área de superfície corporal; BP: biplano; FA: fibrilhação auricular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ml: mililitros; ms: milissegundos; MM: modo M; NAV: nódulo aurículo-ventricular; RS: Ritmo sinusal; TD: telediastólico; TS: telesistólico; VE: ventrículo esquerdo; VTD: volume telediastólico; VTS: volume telesistólico.

**Foram considerados apenas os pacientes com valores para cada parâmetro nos dois momentos de avaliação

Analisando os benefícios da TRC na gravidade da IM, verificou-se que, na variação do grau da IM, os pacientes em RS mostraram uma melhoria mais acentuada (0.44 ± 0.77 graus versus 0.25 ± 0.58 graus para a FA; $p=0.02$) (Tabela 33).

No entanto, a percentagem de pacientes que melhoraram pelo menos um grau na gravidade da IM, não foi significativamente diferente entre os grupos (49.5% para o RS versus 40% para a FA, $p=0.1$).

Tabela 33 - Melhorias na gravidade da insuficiência mitral por grupo

| | RS (n=222) | FA (n=100) | <i>p</i> | FA + Ablação NAV (n=21) | FA S/ablação NAV (n=79) | <i>p</i> |
|--|---------------|---------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| Pacientes com variação da IM ≥ 1 grau (%) | 110 (49.5) | 40 (40) | 0.1 | 7 (33.3) | 33 (41.8) | 0.2 |
| Variação da IM (graus) | 0.44 ± 0.77 | 0.25 ± 0.58 | 0.02* | 0.24 ± 0.62 | 0.25 ± 0.56 | 0.9 |

FA - fibrilhação auricular; IM - Insuficiência mitral; NAV - nódulo aurículo-ventricular; RS - Ritmo sinusal

Verificou-se, tanto nos pacientes em RS como em FA, que existiu uma diminuição significativa no grau de gravidade da IM (Gráficos 7 e 8).

Na avaliação ecocardiográfica prévia à implantação da TRC, o grupo em FA tinha maior número de pacientes com IM severa.

Na avaliação ecocardiográfica do final do período de seguimento, verificou-se que o número de pacientes com IM moderada diminuiu no grupo em RS mas aumentou no grupo com FA. Verificou-se também o aumento da percentagem de IM ligeira e a diminuição da IM severa, em ambos os grupos.

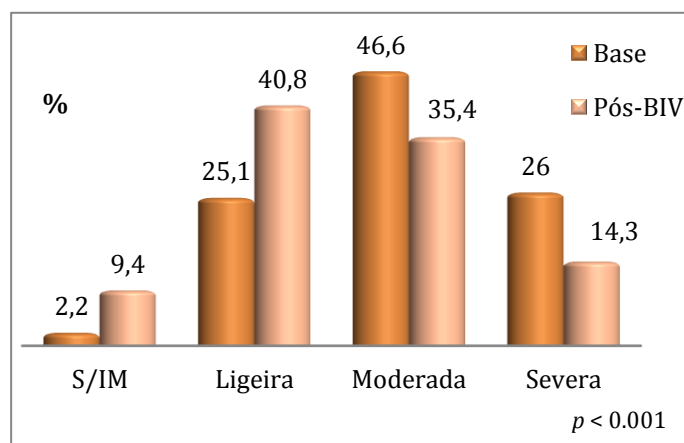


Gráfico 7 - Variação do grau da insuficiência mitral nos pacientes em RS

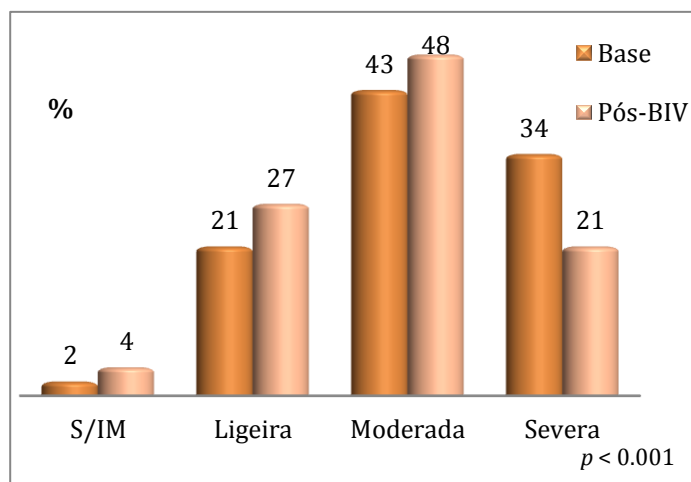


Gráfico 8 - Variação do grau de insuficiência mitral nos pacientes em FA

Comparando os pacientes do grupo em FA submetidos a ablação NAV e aqueles que não foram, verificou-se que não existiam diferenças significativas na percentagem de pacientes que melhorou pelo menos um grau da gravidade da IM (33.3% versus 41.8%, respetivamente, $p=0.2$) (Tabela 33).

Também não se verificaram diferenças em termos de melhoria dos graus de gravidade da IM (0.24 ± 0.62 graus para a ablação NAV versus 0.25 ± 0.56 graus para a FA sem ablação NAV, $p=0.9$).

Em ambos os grupos, verificou-se que a melhoria na gravidade da IM foi significativa (Gráficos 9 e 10).

Nos pacientes submetidos a ablação, verificou-se um aumento de pacientes em IM ligeira que foi superior ao grupo sem ablação e uma diminuição da IM moderada, contrariamente ao grupo sem ablação, onde esta aumentou. Porém, a diminuição da IM severa foi superior nos pacientes sem ablação.

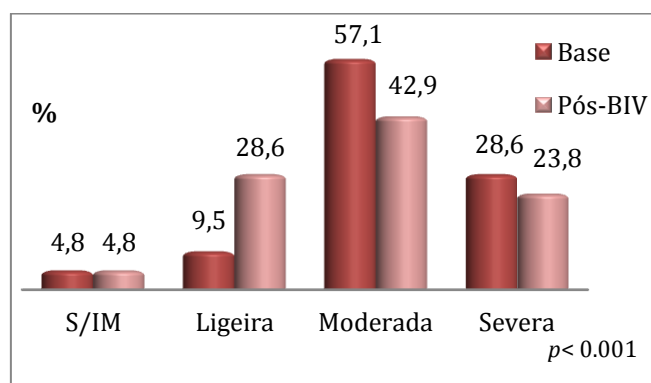


Gráfico 9 - Variação do grau de insuficiência mitral nos pacientes em FA submetidos a ablação AV

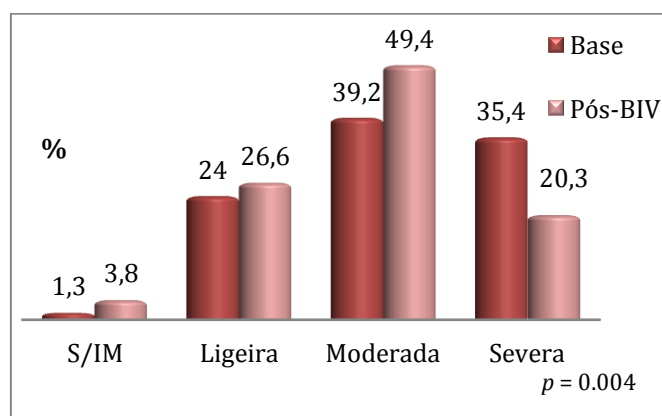


Gráfico 10 - Variação do grau de insuficiência mitral nos pacientes em FA sem ablação AV

❖ Resposta ecocardiográfica *versus* resposta clínica

Após a análise da resposta clínica e ecocardiográfica à TRC, tornou-se necessário verificar como estes dois tipos de resposta se relacionavam entre si.

Verificou-se que no grupo de pacientes com resposta clínica favorável, existe uma elevada percentagem que não obtém melhoria na FEVE (20.9%) (Tabela 34).

Do mesmo modo, verificou-se que no grupo de pacientes que registou um aumento de pelo menos 5% na FEVE, existe uma elevada percentagem que não obteve resposta clínica com melhoria na classificação NYHA (22.7%) (Tabela 35).

Tabela 34 - Resposta ecocardiográfica dos respondedores clínicos

| | Respondedor pela FEVE | | <i>p</i> |
|----------------------------------|-----------------------|----------------|----------|
| | Sim (n=264) | Não (n=133) | |
| Respondedor pela NYHA (n=258) | 204 (79.1) | 54 (20.9) | < 0.001* |

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo: NYHA – New York Heart Association

Tabela 35 - Resposta clínica dos respondedores ecocardiográficos

| | Respondedor pela NYHA | | <i>p</i> |
|----------------------------------|-----------------------|----------------|----------|
| | Sim (n=258) | Não (n=139) | |
| Respondedor pela FEVE (n=264) | 204 (77.3) | 60 (22.7) | < 0.001* |

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo: NYHA – New York Heart Association

4. Prognóstico

❖ Internamentos

Previamente à implantação, observaram-se diferenças estatisticamente significativas no número de internamentos por descompensação de IC, sendo que os pacientes em FA registaram maior número de internamentos (1.43 ± 1.51 versus 0.95 ± 1.15 , $p=0.001$) (Tabela 36).

Durante o período de seguimento, registou-se uma diferença significativa no número de internamentos que continuou a ser superior nos pacientes em FA (1.14 ± 1.93 versus 0.72 ± 1.50 , $p=0.015$) (Tabela 36).

Após a implantação do dispositivo de TRC, os pacientes em RS tiveram uma redução significativa, de cerca de 25%, no número de internamentos por descompensação de IC (0.95 ± 1.15 para 0.72 ± 1.50 ; $p=0.02$). Pelo contrário, nos pacientes em FA identificou-se uma redução no número de internamentos (de cerca de 20%), mas sem atingir critérios de significância estatística (1.43 ± 1.51 para 1.14 ± 1.93 ; $p=0.13$) (Tabela 36).

Tabela 36 - Média de internamentos por grupo antes e após o seguimento

| Internamentos | RS (n=260) | FA (n=137) | <i>p</i> ^a |
|-----------------------|---------------|---------------|-----------------------|
| Base | 0.95± 1.15 | 1.43± 1,51 | 0.001* |
| Pós | 0.72 ± 1.50 | 1.14 ±1,93 | 0.015* |
| <i>p</i> ^b | 0.02* | 0.13 | |

FA – fibrilhação auricular; RS- ritmo sinusal

p^a- *p* value para a diferença entre os pacientes com RS e em FA;

p^b – *p* value para a diferença dos valores médios dos dois momentos de avaliação no grupo em RS e no grupo em FA.

Tendo em conta os pacientes em FA estratificados em função de terem sido ou não submetidos a ablação NAV, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em termos de redução do número de internamentos em cada um dos grupos, não obstante a observação de uma redução no número médio de internamentos após a implantação do dispositivo, de cerca de 15% no grupo em FA com ablação e de 22% no grupo sem ablação (Tabela 37).

Tabela 37- Diferença na média de internamentos por IC após a TRC nos pacientes em FA submetidos a ablação NAV versus sem ablação

| Internamentos | FA + Ablação NAV (n=26) | <i>p</i> ^b | FA s/ Ablação NAV (n=111) | <i>p</i> ^b |
|---------------|----------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|
| Base | | | | |
| Pós | 1.88 ± 1.63 | 0.2 | 1.32± 1.47 | 0.2 |
| | 1.58 ± 1.47 | | 1.04 ± 2.01 | |

FA – fibrilhação auricular; NAV – nódulo AV

p^b – *p* value para a diferença dos valores médios dos dois momentos de avaliação no grupo com ablação NAV e no grupo sem ablação NAV

Considerou-se os valores médios de internamentos após a TRC, comparando os pacientes em RS, em FA com ablação NAV e FA sem ablação NAV e observaram-se diferenças significativas (Tabela 38), localizadas essencialmente entre os pacientes em RS (a apresentarem menos internamentos) e os pacientes em FA com ablação NAV (a apresentarem o valor médio mais elevado) (Gráfico 11).

Tabela 38 - Comparação dos internamentos dos pacientes em RS versus FA com e sem ablação NAV após TRC

| | RS (n=260) | FA + ablação NAV (n=26) | FA s/Ablação NAV (n=111) | <i>p</i> |
|------------------------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|----------|
| Internamentos por IC pós-TRC | 0.72 ± 1.5 | 1.58 ± 1.47 | 1.04 ± 2.01 | 0.018* |

FA – fibrilhação auricular; NAV – nódulo AV; RS – ritmo sinusal; TRC – terapia de ressincronização cardíaca

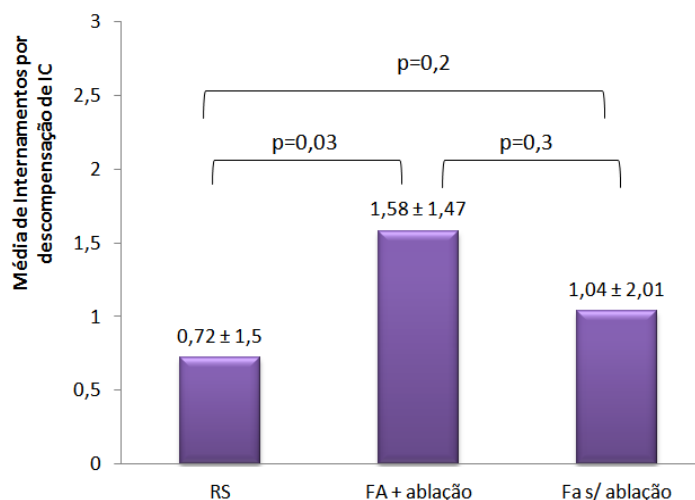


Gráfico 11 - Média de internamentos por descompensação de IC durante o seguimento dos pacientes em RS versus FA com e sem ablação

❖ Mortalidade e eventos

A mortalidade por todas as causas, na coorte foi de 12.6%. Em termos comparativos, e com significado estatístico, a mortalidade total foi cerca de duas vezes superior no grupo em FA (19% versus 9.2% no grupo em RS; $p=0.005$) (Tabela 39).

No grupo de pacientes em FA, a mortalidade de causa cardíaca foi superior mas sem significado estatístico (8.7%, versus 6.9% no grupo com RS; $p=0.5$).

Também foi possível observar, com significado estatístico, que a ocorrência de MACE foi superior nos pacientes em FA (63.5% versus 43.5% no grupo com RS, $p<0.001$).

A ocorrência de arritmias ventriculares também foi verificada em ambos os grupos, porém de forma pouco frequente e sem significado estatístico.

Verificou-se que, em ambos os grupos e sem significado estatístico, uma percentagem de pacientes (5.8% em ambos os grupos) terminou o seguimento por se ter procedido a um transplante cardíaco.

Tabela 39 - Eventos pós-TRC nos pacientes em FA versus RS

| Evento | RS (n=260) | FA (n=137) | p |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------|
| MACE | 113 (43.5) | 87 (63.5) | <0.001* |
| Mortalidade | | | |
| Mortalidade total | 24 (9.2) | 26 (19) | 0.005* |
| Morte Cardíaca | 18 (6.9) | 12 (8.8) | 0.5 |
| Transplante Cardíaco | 15 (5.8) | 8 (5.8) | 0.9 |
| Arritmias | | | |
| Ventriculares | | | |
| TV | 13 (5) | 8 (5.8) | |
| FV | - | 3 (2.2) | 0.1 |
| TVNM | 20 (7.7) | 12 (8.8) | |
| Terapias CDI | | | |
| ATP para TVNM | 1 (7.7) | 1 (8.3) | |
| ATP para TV | 3 (23.1) | 1 (8.3) | 0.9 |
| Choque | 9 (64.3) | 9 (75) | |
| ATP + Choque | 1 (7.7) | 1 (8.3) | |

ATP: Pacing anti-taquicardia; FA: fibrilhação auricular; FV: fibrilhação ventricular; MACE: eventos cardiovasculares adversos major; RS: Ritmo sinusal; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TV: taquicardia ventricular; TVNM: taquicardia ventricular não mantida.

Foi também realizada uma análise de sobrevida de Kaplan-Meyer, comparando os grupos quanto à mortalidade geral e por causa cardíaca durante o tempo de seguimento.

Verificou-se que os pacientes com RS têm uma melhor sobrevida livre de eventos no que diz respeito à mortalidade geral (Gráfico 12), mas não no que concerne à mortalidade cardíaca (Gráfico 13).

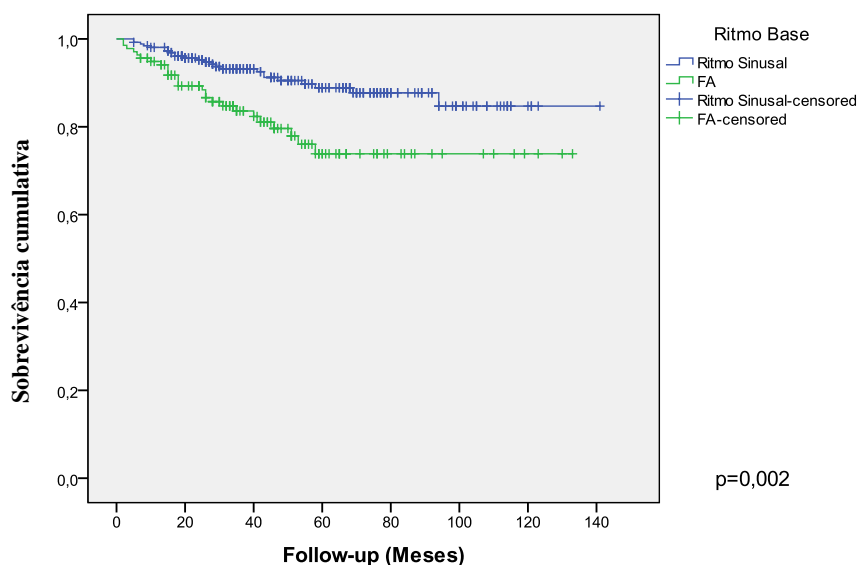


Gráfico 12 - Mortalidade total durante o seguimento nos pacientes em RS versus FA

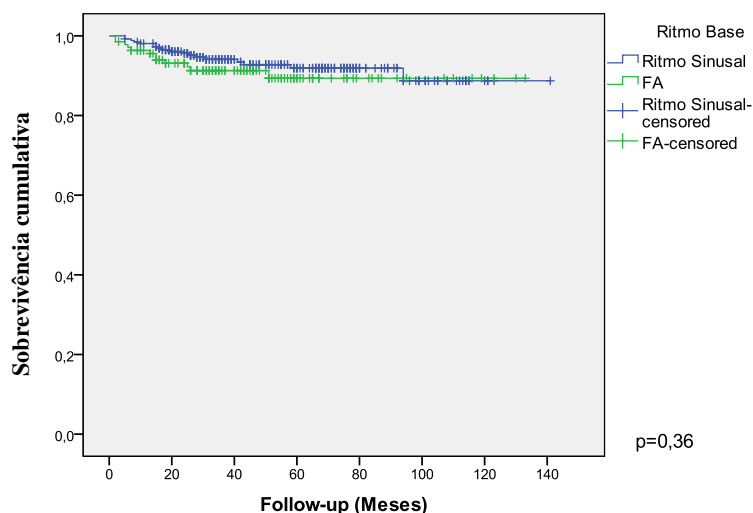


Gráfico 13 - Mortalidade de causa cardíaca durante o seguimento em pacientes em RS versus FA

Verificou-se também qual seria o risco de mortalidade geral, mortalidade cardíaca e MACE nos pacientes em RS e em FA (Gráfico 14).

Em relação ao risco de mortalidade total, os pacientes em FA têm um risco cerca de duas vezes superior aos pacientes em RS (RR=2,06; IC:1,24-3,42). O risco de morte cardíaca e de MACE, também é superior nos pacientes em FA, embora significativo apenas para o MACE (RR=1,46; IC: 1,20-1,78).

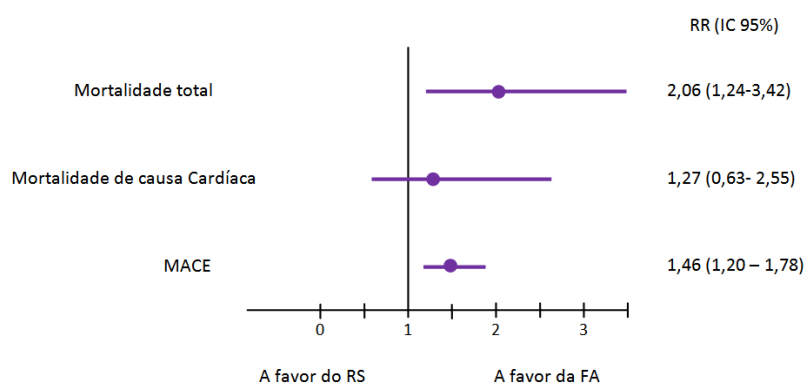


Gráfico 14 - Risco relativo de mortalidade e MACE induzido por FA versus RS

Comparando os pacientes em FA com e sem ablação NAV, verificou-se que a mortalidade geral foi significativamente superior nos pacientes sem ablação (21.6% versus 7.7%; $p=0.05$) e que a mortalidade cardíaca não diferiu significativamente, embora mantenha uma incidência superior no grupo de FA sem ablação (9.9% versus 3.8% no grupo de FA com ablação; $p=0.53$) (Tabela 40).

Verificou-se, também, que os pacientes submetidos a ablação NAV apresentam maior ocorrência significativa de MACE (80.8% versus 59.5% no grupo de FA sem ablação; $p<0.001$).

A ocorrência de transplante cardíaco, embora sem significado estatístico, é superior no grupo em FA com ablação NAV (11.5% versus 4.5%; $p=0.33$).

Tabela 40 - Prognóstico e eventos pós-TRC nos pacientes em FA com ablação versus sem ablação

| Evento n(%) | FA + Ablação NAV (n=26) | FA s/ablação NAV (n=111) | <i>p</i> |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------|
| MACE | 21 (80.8) | 66 (59.5) | <0.001* |
| Mortalidade | | | |
| Mortalidade Total | 2 (7.7) | 24 (21.6) | 0.005* |
| Morte Cardíaca | 1 (3.8) | 11 (9.9) | 0.5 |
| Transplante Cardíaco | 3 (11.5) | 5 (4.5) | 0.3 |
| Arritmias Ventriculares | | | |
| TV | 2 (7.7) | 6 (5.4) | |
| FV | - | 3 (2.7) | 0.2 |
| TVNM | 1 (3.8) | 11 (9.9) | |
| Terapias CDI | | | |
| ATP para TVNM | 1 (33.3) | - | |
| ATP para TV | - | 1 (11.1) | 0.7 |
| Choque | 2 (66.7) | 7 (77.8) | |
| ATP + choque | - | 1 (11.1) | |

ATP: Pacing anti-taquicardia; FA: fibrilhação auricular; FV: fibrilhação ventricular; MACE: eventos cardiovasculares adversos major; NAV: nódulo aurículo-ventricular; RS: Ritmo sinusal; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TV: taquicardia ventricular; TVNM: taquicardia ventricular não mantida.

Para estes pacientes, também se realizou uma análise de sobrevida, tendo como endpoints a mortalidade geral e por causa cardíaca (Gráficos 15 e 16).

Verificou-se que, relativamente à mortalidade geral, os pacientes sem ablação do NAV têm pior sobrevida livre de eventos relativamente aos pacientes em RS e em FA com

ablação ($p < 0.001$). A sobrevida livre de eventos, para a mortalidade total, foi semelhante nos grupos RS e FA com ablação (Gráfico 15).

Não verificamos diferenças significativas entre os três grupos, no que diz respeito à sobrevida livre de eventos para a mortalidade cardíaca (Gráfico 16).

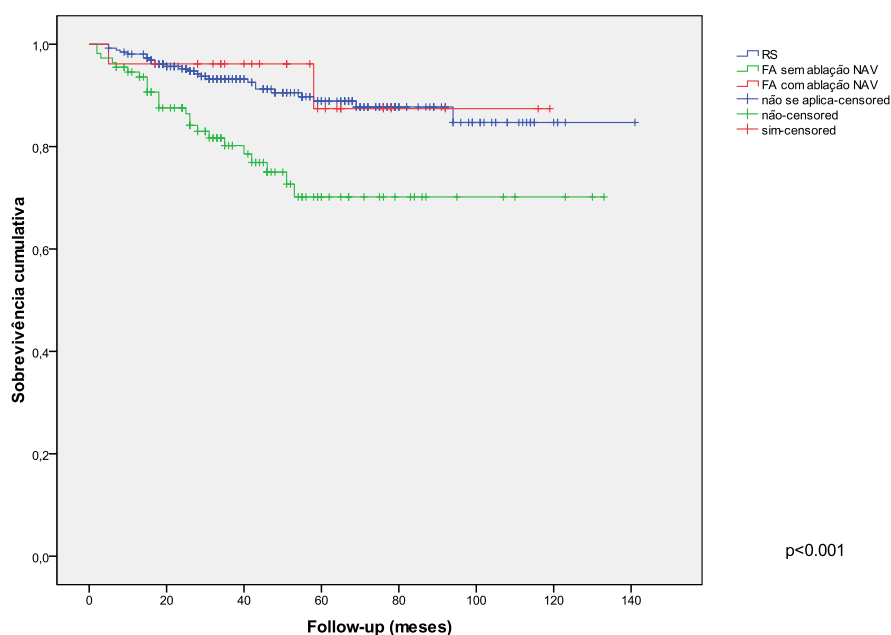


Gráfico 15 – Sobrevida de mortalidade total durante o seguimento nos pacientes com RS versus FA com ablação versus FA sem ablação

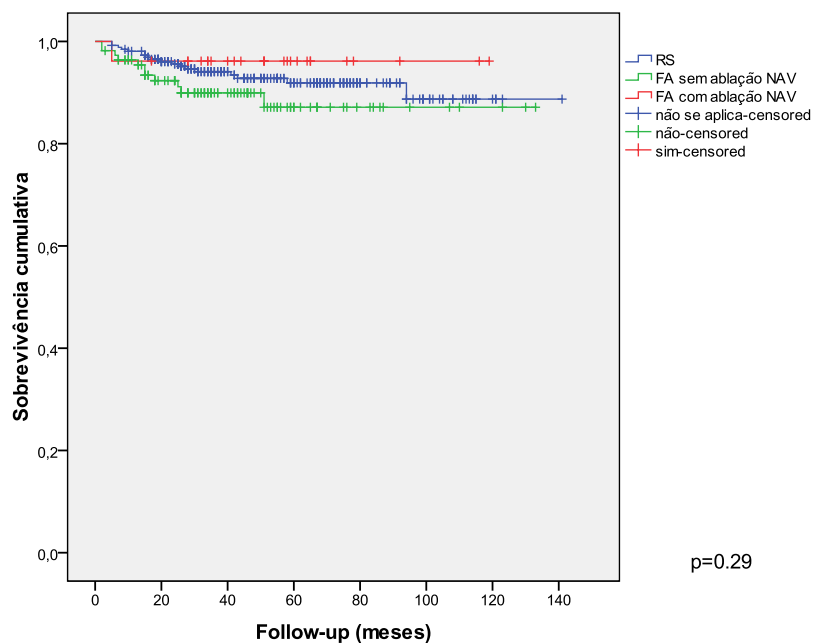


Gráfico 16 - Sobrevida de mortalidade Cardíaca durante o seguimento nos pacientes com RS versus FA com e sem ablação

Em relação ao risco de mortalidade total e mortalidade de causa cardíaca, a ablação NAV relaciona-se tendencialmente a uma diminuição do risco, embora sem atingir significado estatístico (Gráfico 17). Por outro lado, o grupo de doentes sujeito a ablação NAV tem maior risco de ocorrência de MACE (RR 1.36; IC: 1.01-1.83), sendo este resultado dependente essencialmente do maior número de internamentos verificado neste grupo.

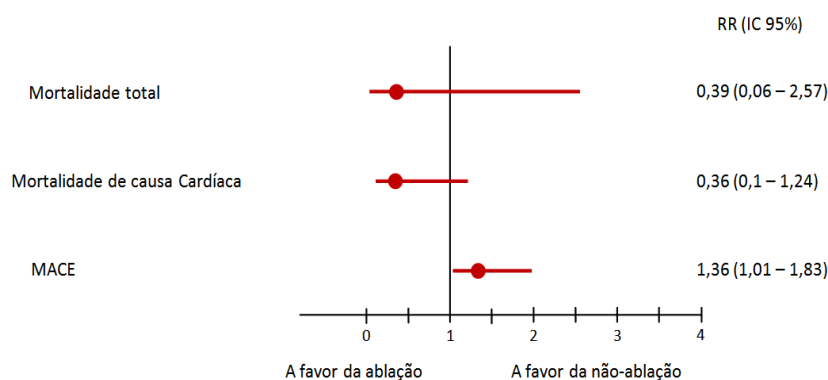


Gráfico 17 - Risco relativo de mortalidade e MACE induzido por Ablação do NAV versus não-ablação

Tendo em conta os parâmetros clínicos de base dos grupos, a aplicação do modelo de regressão logística de Cox identificou alguns preditores de mortalidade total, numa análise univariada (Tabela 41). O sexo masculino, a presença de FA, HTP e historial de MS na família foram os únicos preditores identificados e todos eles associados a um aumento do risco de morte durante o follow-up. Neste âmbito, a ocorrência de morte foi cerca de 2 vezes superior para os doentes nestas condições.

A ausência de ablação NAV também se traduz em maior risco de mortalidade por qualquer causa (HR 1.01; IC: 1.003-1.014, $p=0.002$).

Tabela 41 - Preditores clínicos de base de mortalidade total

| Univariável | HR | IC 95% | p |
|--------------------------------|-----------|---------------|----------|
| Mortalidade total | | | |
| Idade | 1.018 | 0.98-1.04 | 0.2 |
| IMC | 0.94 | 0.87-1.01 | 0.09 |
| Diabetes | 1.4 | 0.8-2.59 | 0.2 |
| IRC | 1.37 | 0.66-2.82 | 0.4 |
| Sexo | | | |
| Feminino | REF | | |
| Masculino | 2.879 | 1.23-6.76 | 0.01* |
| Ritmo | | | |
| RS | REF | | |
| FA | 2.38 | 1.36-4.15 | 0.002* |
| Ablação NAV | | | |
| Sim | REF | | |
| Não | 1.01 | 1.003-1.014 | 0.002* |
| DPOC | | | |
| Não | REF | | |
| Sim | 2.06 | 0.97-4.4 | 0.06 |
| História familiar de MS | | | |
| Não | REF | | |
| Sim | 2.6 | 1.10-6.1 | 0.03* |
| HTP | | | |
| Não | REF | | |
| Sim | 2.6 | 1.47-4.6 | 0.001* |

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica; FA: fibrilhação auricular; HR: hazard ratio; HTP: hipertensão pulmonar; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; IRC: insuficiência renal crónica; MS: morte súbita; NAV: nódulo aurículo-ventricular; REF: parâmetro de referência; RS: ritmo

Tendo em conta os parâmetros ecocardiográficos dos dois grupos durante o período de follow-up, a aplicação do modelo de regressão de Cox identificou alguns preditores de mortalidade por qualquer causa (Tabela 42).

Em relação à variação da FEVE, no caso dos pacientes que não demonstram uma resposta favorável, existe um risco associado de morte 2.45 vezes superior em relação aos pacientes que respondem favoravelmente (HR=2.45; IC: 1.41-4.27). Por outro lado, verifica-se que à medida que a percentagem de variação da FEVE aumentou, o risco de morte diminuiu, ou seja, para uma resposta \geq a 5% existiu um risco associado maior (HR 0.4; IC: 0.23-0.7) do que quando a resposta foi \geq a 15% (HR 0.25; IC: 0.10-0.64).

O mesmo se verifica no caso da variação do DTD, em que a ocorrência de morte é 2.49 vezes superior para os pacientes NR (HR 2.49; IC: 1.41-4.4) e o aumento da percentagem de variação representa uma diminuição do risco de morte.

Do mesmo modo, se comportou o DTS, em que ausência de resposta representa um risco aumentado de morte em 2.97 vezes (HR 2.97; IC:1.39-6.31). À medida que a

percentagem de variação deste diâmetro aumentou, o risco de morte diminuiu, ou seja, para uma resposta \geq a 5% existiu um risco associado maior (HR 0.33; IC: 0.16-0.71) do que quando a resposta foi \geq a 15% (HR 0.13; IC: 0.03-0.58).

A melhoria da gravidade da IM de pelo menos um grau representa uma diminuição do risco de morte por todas as causas (HR 0.58; IC: 0.35-0.95).

Tabela 42 - Preditores ecocardiográficos de mortalidade total no seguimento

| Univariável - Mortalidade | | HR | IC 95% | p |
|--|------------|------|-----------|--------|
| | total | | | |
| FEVE | | | | |
| | NR | 2.45 | 1.41-4.27 | 0.002* |
| | \geq 5% | 0.40 | 0.23-0.70 | 0.001* |
| | \geq 10% | 0.44 | 0.24-0.80 | 0.009* |
| | \geq 15% | 0.25 | 0.10-0.64 | 0.004* |
| ØTD VE | | | | |
| | NR | 2.49 | 1.41-4.40 | 0.002* |
| | \geq 5% | 0.40 | 0.23-0.72 | 0.002* |
| | \geq 10% | 0.33 | 0.16-0.67 | 0.002* |
| | \geq 15% | 0.16 | 0.04-0.66 | 0.011* |
| ØTS VE | | | | |
| | NR | 2.97 | 1.39-6.31 | 0.005* |
| | \geq 5% | 0.33 | 0.16-0.71 | 0.005* |
| | \geq 10% | 0.29 | 0.12-0.72 | 0.007* |
| | \geq 15% | 0.13 | 0.03-0.58 | 0.007* |
| VTD VE | | | | |
| | NR | 1.92 | 0.78-4.72 | 0.2 |
| | \geq 5% | 0.40 | 0.16-0.99 | 0.05* |
| | \geq 10% | 0.50 | 0.23-1.43 | 0.3 |
| | \geq 15% | 0.60 | 0.24-1.54 | 0.3 |
| VTS VE | | | | |
| | NR | 2.23 | 0.90-5.48 | 0.08 |
| | \geq 5% | 0.45 | 0.18-1.11 | 0.08 |
| | \geq 10% | 0.46 | 0.18-1.13 | 0.08 |
| | \geq 15% | 0.48 | 0.19-1.20 | 0.1 |
| Melhoria da IM \geq 1 grau | | 0.58 | 0.35-0.95 | 0.03* |

Ø: diâmetro; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR: hazard ratio; http – hipertensão pulmonar; IC: intervalo de confiança; IM: insuficiência mitral; NR: não respondedor; TD: telediastólico; TS: telesistólico; VE: ventrículo esquerdo; VTD: volume telediastólico; VTS: volume telesistólico.

Também se identificaram alguns preditores de mortalidade cardíaca, tendo em conta os parâmetros clínicos de base dos grupos (Tabela 43).

O IMC, antecedentes de CABG, o historial familiar de MS e a HTP foram os únicos preditores identificados e todos eles associados a um aumento do risco de morte cardíaca durante o follow-up. Deste modo, a ocorrência de morte cardíaca foi cerca de 4.67 vezes superior nos pacientes com historial familiar de MS (HR 4.67; IC: 1.91-

11.44) e a presença de HTP associou-se um risco de morte cardíaca 3.2 vezes superior aos pacientes sem esta patologia (HR 3.2; IC: 1.57-6.67). Os pacientes com antecedentes de CABG mostraram um risco 2.57 vezes superior de morte cardíaca (HR 2.57; IC:0.98-6.7).

Tabela 43 - Preditores clínicos pré-TRC de mortalidade cardíaca

| Univariável | | | |
|-----------------------------|------|------------|--------|
| Mortalidade Cardíaca | HR | IC 95% | p |
| IMC | 0.9 | 0.85-0.98 | 0.01* |
| Sexo | | | |
| Feminino | REF | | |
| Masculino | 1.96 | 0.75-5.1 | 0.2 |
| Ritmo | | | |
| RS | REF | | |
| FA | 1.41 | 0.67-2.9 | 0.4 |
| Ablação NAV | | | |
| Sim | REF | | |
| Não | 1 | 0.99-1.01 | 0.4 |
| História familiar de | | | |
| MS | REF | | |
| Não | 4.67 | 1.91-11.44 | 0.001* |
| Sim | | | |
| HTP | | | |
| Não | REF | | |
| Sim | 3.2 | 1.57-6.67 | 0.001* |
| Dislipidemia | 1.86 | 0.9-3.8 | 0.1 |
| CABG | 2.57 | 0.98-6.7 | 0.05* |

CABG: bypass coronário; FA: fibrilhação auricular; HR: hazard ratio; HTP: hipertensão pulmonar; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; IRC: insuficiência renal crônica; MS: morte súbita; NAV: nódulo aurículo-ventricular; REF: parâmetro de referência; RS: ritmo sinusal.

Analisando os parâmetros ecocardiográficos dos dois grupos durante o período de seguimento, também foi possível identificar alguns preditores de mortalidade cardíaca (Tabela 44).

Em relação à variação da FEVE, no caso dos pacientes NR, existiu um risco associado de morte cardíaca 3.83 vezes superior em relação aos doentes que respondem favoravelmente (HR 3.83; IC1.82-8.06). Por outro lado, verifica-se que à medida que a percentagem de variação da FEVE aumenta, o risco de morte diminui, de forma significativa, ou seja, para uma resposta \geq a 5% existe um risco associado maior (HR 0.26; IC:0.12-0.54) do que quando a resposta é \geq a 15% (HR 0.08; IC:0.01-0.59).

Em relação aos pacientes NR no que diz respeito ao DTD, estes apresentaram um risco de morte cardíaca 2.75 vezes superior aos pacientes com resposta favorável (HR 2.75; IC:1.31-5.78). Uma melhoria de pelo menos 10% associou-se a uma maior redução

significativa no risco de morte cardíaca (HR 0.23; IC 0.08-0.67) em relação a uma melhoria de pelo menos 5% (HR 0.37; IC:0.17-0.77).

Em relação à melhoria no DTS, verificou-se que uma melhoria de pelo menos 15% associou-se a uma maior redução significativa no risco de morte cardíaca (HR 0.11; IC 0.01-0.84) em relação a uma melhoria de pelo menos 10% (HR 0.33; IC:0.11-0.9).

A ausência de diminuição do VTS traduziu-se por um risco de mortalidade cardíaca 2.82 vezes superior (HR 2.82; IC: 1.02-7.78).

Tabela 44 - Preditores ecocardiográficos de mortalidade cardíaca no seguimento

| Univariável Mortalidade Cardíaca | HR | IC 95% | p |
|---|-----------|---------------|----------|
| FE | | | |
| NR | 3.83 | 1.82-8.06 | <0.001* |
| ≥5% | 0.26 | 0.12-0.54 | <0.001* |
| ≥10% | 0.23 | 0.08-0.6 | 0.003* |
| ≥15% | 0.08 | 0.01-0.59 | 0.013* |
| ØTD VE | | | |
| NR | 2.75 | 1.31-5.78 | 0.008* |
| ≥5% | 0.37 | 0.17-0.77 | 0.008* |
| ≥10% | 0.23 | 0.08-0.67 | 0.007* |
| ≥15% | 0.28 | 0.07-1.19 | 0.085 |
| ØTS VE | | | |
| NR | 1.9 | 0.76-4.72 | 0.2 |
| ≥5% | 0.44 | 0.16-1.24 | 0.1 |
| ≥10% | 0.33 | 0.11-0.9 | 0.05* |
| ≥15% | 0.11 | 0.01-0.84 | 0.03* |
| VTD VE | | | |
| NR | 2.47 | 0.89-6.81 | 0.08 |
| ≥5% | 0.29 | 0.11-0.83 | 0.02* |
| ≥10% | 0.52 | 0.18-1.47 | 0.2 |
| ≥15% | 0.52 | 0.18-1.52 | 0.2 |
| VTS VE | | | |
| NR | 2.82 | 1.02-7.78 | 0.05* |
| ≥5% | 0.35 | 0.13-0.98 | 0.05* |
| ≥10% | 0.44 | 0.16-1.22 | 0.1 |
| ≥15% | 0.44 | 0.16-1.24 | 0.1 |

Ø: diâmetro; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR: hazard ratio; HTP; IC: intervalo de confiança; IM: insuficiência mitral; NR: não respondedor; TD: telediastólico; TS: telesistólico; VE: ventrículo esquerdo; VTD: volume telediastólico; VTS: volume

A aplicação do mesmo modelo também identificou alguns preditores da ocorrência de MACE, tendo em conta os parâmetros clínicos de base dos dois grupos (Tabela 45).

O género masculino, a presença de FA, a realização de ablação do nódulo NAV, antecedentes de cirurgia valvular e historial de MS na família foram os únicos

preditores identificados e todos eles associados a um aumento do risco de MACE durante o seguimento.

Observou-se, no género masculino, um risco de MACE 1.63 vezes superior em relação ao género feminino (HR 1.65; IC:1.11-2.31) e nos pacientes em FA um risco 1.84 vezes superior (HR 1.84; IC:1.39-2.44). Quando os pacientes apresentaram HTP, o risco de MACE aumentou para 1.38 vezes (HR 1.38; IC: 0.99-1.92) e no caso da existência de historial de MS, o risco subiu para 2.12 vezes (HR 2.12; IC: 1.29-3.5).

Para os pacientes com antecedentes de cirurgia valvular, verificou-se um risco de MACE 2.24 vezes superior (HR 2.24; IC:1.35-3.7).

A ablação NAV traduz-se num risco 1.006 vezes superior de MACE (HR 1.006; IC: 1.003-1.009).

Tabela 45 - Preditores clínicos pré-TRC de MACE

| Univariável MACE | HR | IC 95% | p |
|--------------------------------|-------|-------------|---------|
| Sexo | | | |
| Feminino | REF | | |
| Masculino | 1.63 | 1.15-2.31 | 0.006* |
| Ritmo | | | |
| RS | REF | | |
| FA | 1.84 | 1.39-2.44 | <0.001* |
| Ablação NAV | | | |
| Sim | 1.006 | 1.003-1.009 | <0.001 |
| Não | REF | | |
| História familiar de MS | | | |
| Não | REF | | |
| Sim | 2.12 | 1.29-3.5 | 0.003* |
| HTP | | | |
| Não | REF | | |
| Sim | 1.38 | 0.99-1.92 | 0.06 |
| Cirurgia valvular | 2.24 | 1.35-3.7 | 0.002* |
| CABG | 1.55 | 0.95-2.52 | 0.08 |

CABG: bypass coronário; FA: fibrilhação auricular; HR: hazard ratio; HTP: hipertensão pulmonar; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; IRC: insuficiência renal crónica; MACE: eventos cardiovasculares adversos major; MS: morte súbita; NAV: nódulo aurículo-ventricular; REF: parâmetro de referência; RS: ritmo sinusal

Os preditores de MACE, identificados pelo mesmo modelo, considerando a avaliação ecocardiográfica no follow-up encontram-se na Tabela 46.

Para os pacientes sem resposta ecocardiográfica pela FEVE, existe um risco de 1.75 vezes superior de ocorrência de MACE em relação aos pacientes que respondem positivamente (HR 1.75; IC:1.32-2.31).

A melhoria de pelo menos um grau na gravidade da IM, traduz-se pela redução do risco de MACE em 0.7 vezes (HR 0.7; IC: 0.56-0.87).

Os pacientes sem resposta favorável na melhoria dos diâmetros ventriculares apresentaram um risco acrescido de MACE de 1.84 vezes para o DTD e de 1.54 vezes para o DTS (HR 1.84; IC:1.39-2.42 e HR 1.54; IC:1.11-2.15, respetivamente).

À medida que o limite de variação do DTS aumenta, o risco de MACE diminui significativamente, ou seja, o risco associado para uma variação $\geq 5\%$ foi menor do que quando a variação foi $\geq 15\%$ (HR 0.65; IC:0.47-0.90 versus HR 0.46; IC:0.31-0.69).

Os pacientes sem melhoria nos volumes ventriculares, também apresentaram um risco acrescido de ocorrência de MACE. A ausência de melhoria no VTS traduziu-se num risco maior do que a ausência de melhoria no VTD (HR 2.39; IC:1.6-3.56 versus HR 1.61; IC:1.07-2.41).

Tabela 46 - Preditores ecocardiográficos de MACE no seguimento

| Univariável MACE | HR | IC 95% | <i>p</i> |
|--|------|-----------|----------|
| FEVE | | | |
| NR | 1.75 | 1.32-2.31 | <0.001* |
| $\geq 5\%$ | 0.57 | 0.43-0.76 | <0.001* |
| $\geq 10\%$ | 0.57 | 0.43-0.77 | <0.001* |
| $\geq 15\%$ | 0.56 | 0.40-0.79 | 0.001* |
| ØTD VE | | | |
| NR | 1.84 | 1.39-2.42 | <0.001* |
| $\geq 5\%$ | 0.55 | 0.42-0.73 | <0.001* |
| $\geq 10\%$ | 0.61 | 0.45-0.82 | 0.001* |
| $\geq 15\%$ | 0.6 | 0.41-0.89 | 0.011* |
| ØTS VE | | | |
| NR | 1.54 | 1.11-2.15 | 0.01* |
| $\geq 5\%$ | 0.65 | 0.47-0.90 | 0.01* |
| $\geq 10\%$ | 0.54 | 0.38-0.76 | 0.001* |
| $\geq 15\%$ | 0.46 | 0.31-0.69 | <0.001* |
| VTD VE | | | |
| NR | 1.61 | 1.07-2.41 | 0.02* |
| $\geq 5\%$ | 0.60 | 0.4-0.90 | 0.01* |
| $\geq 10\%$ | 0.51 | 0.34-0.75 | 0.001* |
| $\geq 15\%$ | 0.53 | 0.35-0.80 | 0.003* |
| VTS VE | | | |
| NR | 2.39 | 1.60-3.56 | <0.001* |
| $\geq 5\%$ | 0.42 | 0.28-0.62 | <0.001* |
| $\geq 10\%$ | 0.45 | 0.30-0.67 | <0.001* |
| $\geq 15\%$ | 0.43 | 0.29-0.65 | <0.001* |
| Melhoria da IM ≥ 1 grau | 0.70 | 0.56-0.87 | 0.002* |

Ø: diâmetro; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR: hazard ratio; HTP; IC: intervalo de confiança; IM: insuficiência mitral; NR: não respondedor; TD: telediastólico; TS: telesistólico; VE: ventrículo esquerdo; VTD: volume telediastólico; VTS: volume telesistólico.

A aplicação do modelo de regressão logística identificou alguns preditores independentes de mortalidade total, mortalidade cardíaca e MACE no follow-up, numa análise multivariada (Tabela 47).

Verificou-se que a idade, presença de FA, FEVE e Classe funcional NYHA durante o seguimento foram preditores de morte por qualquer causa

A presença de FA traduziu-se num risco aumentando de morte em 2.08 vezes (HR 2.08; IC 1.16-3.71).

Tabela 47 – Preditores independentes de mortalidade total durante o seguimento

| Multivariável | HR | IC 95% | <i>p</i> |
|--------------------------|------|-----------|----------|
| Mortalidade total | | | |
| FEVE pós-TRC | 0.95 | 0.91-0.99 | 0.03* |
| Ø TD VE pós-TRC | 0.98 | 0.95-1.01 | 0.2 |
| Género Masculino | 2.19 | 0.92-5.25 | 0.08 |
| Idade | 1.03 | 0.99-1.06 | 0.05* |
| Ritmo - FA | 2.08 | 1.16-3.71 | 0.01* |
| História familiar de MS | 1.66 | 0.63-4.40 | 0.3 |
| Classe NYHA pós-TRC | 1.86 | 1.23-2.80 | 0.003* |

Ø: diâmetro; FEVE: fração de ejeção do ventrículo direito; HR: hazard ratio; NYHA: New York Heart Association; IC – intervalo de confiança; MS: morte súbita; TD: telediastólico; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; VE: ventrículo esquerdo.

Em relação à morte de causa cardíaca, os únicos preditores encontrados foram a FEVE, o DTD do VE e a classe funcional da NYHA durante o seguimento (Tabela 48).

Tabela 48 - Preditores independentes de mortalidade cardíaca durante o seguimento

| Multivariável | HR | IC 95% | <i>p</i> |
|-----------------------------|------|-----------|----------|
| Mortalidade Cardíaca | | | |
| FEVE pós-TRC | 0.93 | 0.87-0.99 | 0.01* |
| Ø TDVE pós-TRC | 0.95 | 0.91-0.99 | 0.04* |
| Género masculino | 1.35 | 0.49-3.70 | 0.5 |
| Idade | 1.03 | 0.99-1.06 | 0.2 |
| Ritmo - FA | 1.28 | 0.59-2.75 | 0.5 |
| História familiar de MS | 2.23 | 0.75-6.66 | 0.2 |
| Classe NYHA pós-TRC | 2.71 | 1.55-4.73 | <0.001* |

Ø: diâmetro; FEVE: fração de ejeção do ventrículo direito; HR: hazard ratio; NYHA: New York Heart Association; IC – intervalo de confiança; MS: morte súbita; TD: telediastólico; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; VE: ventrículo esquerdo.

Analysaram-se também os preditores independentes de MACE e verificou-se que os pacientes em FA apresentaram um risco de MACE 1.81 vezes superior aos pacientes em RS (HR 1.81; IC: 1.34-2.43). Também os pacientes do género masculino se associaram a um risco acrescido da ocorrência de MACE (HR 1.48; IC:1.03-2.13) (Tabela 49).

A FEVE e NYHA durante o seguimento também foram preditores independentes de MACE.

Tabela 49 - Preditores independentes de MACE durante o seguimento

| Multivariável | HR | IC 95% | p |
|-------------------------|-------|------------|---------|
| MACE | | | |
| FEVE pós-TRC | 0.98 | 0.96-0.99 | 0.02* |
| Ø TD VE pós-TRC | 0.99 | 0.97-1.00 | 0.2 |
| Género Masculino | 1.48 | 1.03-2.13 | 0.03* |
| Idade | 1.003 | 0.99-1.02 | 0.6 |
| Ritmo - FA | 1.81 | 1.34-2.43 | <0.001* |
| História familiar de MS | 1.60 | 0.94-2.74 | 0.08 |
| Classe NYHA pós-TRC | 1.37 | 1.10- 1.70 | 0.004* |

Ø: diâmetro; FEVE: fração de ejeção do ventrículo direito; HR: hazard ratio; NYHA: New York Heart Association; IC – intervalo de confiança; MACE: eventos cardiovasculares adversos major; MS: morte súbita; TD: telediastólico; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; VE: ventrículo esquerdo.

Adicionalmente, verificaram-se que os parâmetros ecocardiográficos que se associavam a uma melhoria clínica pela classe funcional da NYHA eram a FEVE, DTS e VTS (Tabela 50). Para tal, também se recorreu ao modelo de regressão de Cox.

Tabela 50 - Preditores ecocardiográficos independentes de resposta clínica

| Multivariável | HR | IC 95% | p |
|------------------|-------|-------------|---------|
| Resposta clínica | | | |
| FEVE pós-TRC | 1.015 | 1.004-1.028 | 0.008* |
| Ø TS VE pós-TRC | 0.975 | 0.962-0.988 | <0.001* |
| VTS VE pós-TRC | 0.997 | 0.955-0.999 | 0.003* |

Ø: diâmetro; FEVE: fração de ejeção do ventrículo direito; HR: hazard ratio; IC – intervalo de confiança; TS: telesistólico; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; VE: ventrículo esquerdo; VTS: volume telesistólico.

Para verificar qual a capacidade de discriminação destes parâmetros ecocardiográficos preditores de melhoria da classe funcional NYHA, em termos de sensibilidade e especificidade, utilizou-se a análise da Curva ROC (Tabela 51).

Um aumento da FEVE durante o seguimento para valores superiores a 30% mostrou uma capacidade para prever uma melhoria clínica com uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 70% ($p < 0.001$).

O DTD do VE quando diminuiu para valores inferiores a 54mm apresentou a capacidade discriminativa para identificar os pacientes que terão resposta clínica favorável à TRC com uma sensibilidade de 71% e uma especificidade de 60% ($p < 0.001$).

O VTS do VE quando diminuiu para valores inferiores a 115ml teve capacidade de prever a melhoria na classe NYHA com uma sensibilidade e especificidade de 70% ($p < 0.001$).

Tabela 51 – Capacidade de discriminação dos preditores ecocardiográficos para a resposta clínica

| Parâmetro | AUC | IC 95% | <i>p</i> | Cut-off | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|----------------|----------------------|-------------|----------|---------|-------------------|--------------------|
| FEVE | | | | | | |
| Basal | 0.531 | 0.471-0.891 | 0.3 | | | |
| Pós-TRC | 0.760* | 0.709-0.812 | <0.001 | 30% | 80 | 70 |
| Ø TD VE | | | | | | |
| Basal | 0.403 (0.597) | 0.343-0.462 | 0.001 | | | |
| Pós-TRC | 0.337 (0.663) | 0.248-0.394 | <0.001 | | | |
| Ø TS VE | | | | | | |
| Basal | 0.344 | 0.278-0.410 | <0.001 | | | |
| Pós-TRC | 0.289 (0.711) | 0.227-0.352 | <0.001 | 54mm | 71 | 60 |
| VTD VE | | | | | | |
| Basal | 0.368 (0.632) | 0.289-0.448 | 0.002 | | | |
| Pós-TRC | 0.310 (0.69) | 0.235-0.385 | <0.001 | | | |
| VTS VE | | | | | | |
| Basal | 0.386 | 0.307-0.446 | 0.007 | | | |
| Pós-TRC | 0.267 (0.733) | 0.195-0.339 | <0.001 | 115ml | 70% | 70% |

Ø: diâmetro; AUC: área sobre a curva; E: especificidade; FEVE: fração de ejeção do ventrículo direito; IC – intervalo de confiança; S: sensibilidade; TD: telediastólico; TS: telesistólico; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; VE: ventrículo esquerdo; VTD: volume telediastólico; VTS: volume telesistólico.

5. Caracterização dos doentes sobreviventes e não sobreviventes

Considerando os pacientes que sobreviveram, foi possível encontrar algumas diferenças significativas em relação aos pacientes que vieram a falecer durante o período de follow-up, quer por morte por todas as causas quer por morte cardíaca (Tabela 52).

Clinicamente, verificou-se que os pacientes sobreviventes pertenciam, na sua maioria, ao grupo em RS (68% versus 32% para a FA).

Os resultados obtidos mostraram um predomínio de pacientes do género masculino no grupo não sobrevivente, comparativamente ao género feminino (88% versus 22%).

Verificou-se também que o grupo sobrevivente registou menor número de internamentos por descompensação da IC durante o período de seguimento (0.74 ± 1.49 versus 1.74 ± 2.43 ; $p=0.006$) e tinha menor prevalência de HTP (15.9% versus 38%; $p<0.001$) e de DPOC (7.8% versus 16%; $p=0.05$). A HTA estava presente numa percentagem relativamente menor dos pacientes não sobreviventes, embora sem atingir critérios de significância estatística.

Apesar dos pacientes sobreviventes não diferirem dos pacientes não sobreviventes em termos de FEVE basal, registaram um aumento mais significativo da FEVE durante o seguimento ($9.77 \pm 10.6\%$ versus $4.68 \pm 8.92\%$; $p=0.001$), o mesmo acontecendo com os diâmetros ventriculares. Os volumes ventriculares não registaram diferenças significativas entre os dois grupos em nenhum dos momentos de avaliação.

Em relação à terapêutica médica instituída de base, os pacientes sobreviventes apenas diferiram dos não sobreviventes na maior prescrição de BB (69.7% versus 50%).

Tabela 52 - Características clínicas e ecocardiográficas dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes

| | Sobreviventes (n=347) | Não sobreviventes (n=50) | p |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------|
| Dados Demográficos | | | |
| Idade | 64.76 ± 10.52 | 66.04 ± 10.30 | 0.4 |
| Género (%) | | | |
| Masculino | 245 (70.6) | 44 (88) | 0.01* |
| Feminino | 102 (29.4) | 6 (22) | |
| Dados Clínicos | | | |
| Ritmo (%) | | | |
| FA | 111 (32) | 26 (52) | |
| RS | 236 (68) | 24 (48) | 0.007* |
| Internamentos por IC | | | |
| Pré | 1.11 ± 1.28 | 1.2 ± 1.49 | 0.6 |
| Pós | 0.74 ± 1.49 | 1.74 ± 2.43 | 0.006* |
| QRS (ms) | 143.77 ± 21.94 | 142.36 ± 22.93 | 0.7 |
| Etiologia isquémica (%) | 120 (34.6) | 22 (44) | 0.2 |
| Comorbilidades e FR (%) | | | |
| HTA | 177 (51) | 19 (38) | 0.08 |
| HTP | 55 (15.9) | 19 (38) | <0.001* |
| DPOC | 27 (7.8) | 8 (16) | 0.05* |
| Diabetes <i>mellitus</i> | 100 (28.8) | 17 (34) | 0.4 |
| Terapêutica (%) | | | |
| BB | 242 (69.7) | 25 (50) | 0.005* |
| Parâmetros Ecocardiográficos | | | |
| FEVE (%) | | | |
| Pré | 24.98 ± 5.9 | 23.56 ± 6.02 | 0.1 |
| Pós | 34.75 ± 10.77 | 28.24 ± 8.88 | <0.001* |
| Variação | 9.77 ± 10.6 | 4.68 ± 8.92 | 0.001* |
| Ø TD VE (MM) (mm) | | | |
| Pré | 73.50 ± 9.13 | 73.04 ± 8.19 | 0.7 |
| Pós | 67.70 ± 10.85 | 71.10 ± 8.34 | 0.01* |
| Variação | 7.67 ± 11.02 | 2.34 ± 9.01 | 0.001* |
| Ø TS VE (MM) (mm) | | | |
| Pré | 61.07 ± 9.35 | 61.53 ± 8.16 | 0.8 |
| Pós | 55.23 ± 12.21 | 60.68 ± 9.10 | 0.02* |
| Variação | 9.66 ± 14.08 | 1.53 ± 10.87 | <0.001 |
| VTD VE (BP) (ml) | | | |
| Pré | 243.49 ± 87.55 | 249.14 ± 71.21 | 0.7 |
| Pós | 218.38 ± 175.51 | 239.67 ± 83.30 | 0.5 |
| Variação | 15.24 ± 23.94 | 5.72 ± 26.63 | 0.1 |
| VTS VE (BP) (ml) | | | |
| Pré | 180.81 ± 72.77 | 183.86 ± 53.18 | 0.8 |
| Pós | 141.73 ± 94.08 | 164.17 ± 69.23 | 0.2 |
| Variação | 22.75 ± 31.50 | 9.43 ± 35.61 | 0.08 |

Ø: diâmetro; BP: biplano; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FR: factores de risco; HTA: hipertensão arterial; HTP: hipertensão pulmonar; IC: insuficiência cardíaca; IRC: insuficiência renal crónica; MM: Modo M; MC: Miocardiopatia; VE: ventrículo esquerdo; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TD: telediastólico; TS: telesistólico; VTD: volume telediastólico; VTS: volume telesistólico.

IV – Discussão e Conclusões

Diversos estudos randomizados comprovam que a TRC melhora a função cardíaca, reverte a remodelagem do VE, melhora os sintomas, a qualidade de vida, e capacidade funcional em pacientes com IC sintomática refratária à terapêutica farmacológica e em RS. A estes benefícios, acresce-se uma redução no número de internamentos por descompensação da IC e uma redução na mortalidade e morbidade (Abraham *et al*, 2002; Bristow *et al*, 2004; Cleland *et al*, 2005; Linde *et al*, 2002; Young *et al*, 2003).

Contudo, os benefícios da TRC na população em FA não foram ainda comprovados por estudos randomizados que incluíssem apenas estes pacientes, mas em pequenos estudos observacionais, que comprovam efeitos obtidos semelhantes aos dos pacientes em RS (Delnoy *et al*, 2007; Ferreira *et al*, 2008; Gasparini *et al*, 2006; Gasparini *et al*, 2008; Kiès *et al*, 2006; Khadjooi *et al*, 2008; Leclercq *et al*, 2000; Leon *et al*, 20; Molhoek *et al*, 2004).

Os pacientes em FA, neste estudo, representaram 34.5% da totalidade da amostra, e, deste modo, obtemos uma prevalência superior à do mais recente estudo randomizado, o RAFT que apenas incluiu 12% de pacientes em FA (Healey *et al*, 2012).

Após um seguimento médio de 48 meses, os resultados deste trabalho indicaram que, nos pacientes em FA submetidos a TRC, existe uma reversão significativa da remodelagem do VE, que se traduz numa redução dos volumes e diâmetros ventriculares, associada a uma melhoria da função sistólica com aumento significativo da FEVE e redução do grau da IM. Estes resultados mostraram que não existiam diferenças em relação aos pacientes em RS.

Os benefícios significativos da TRC, ao nível da FEVE, em pacientes em FA, semelhantes aos benefícios em pacientes em RS, estão reportados em vários estudos (Cabrera-Bueno *et al*, 2008; Gasparini *et al*, 2006; Kiès *et al*, 2006; Khadjooi *et al*, 2008; Linde *et al*, 2002; Molhoel *et al*, 2004).

No estudo de Leclercq *et al* (2000), apenas o grupo em FA obteve uma melhoria significativa da FEVE durante o seguimento. Porém, Delnoy *et al* (2007) num estudo prospetivo observacional de 263 pacientes, nos quais se incluíram 96 em FA, verificaram que a FEVE apresentou uma melhoria significativa em ambos os grupos e

que a diferença entre grupos na resposta ecocardiográfica não foi significativa nem aos 3 meses nem aos 12 meses.

Apesar dos benefícios significativos da TRC na função ventricular, verificamos que existem pacientes onde estes benefícios não se verificaram: os pacientes não respondedores. A evidência na literatura aponta para que 40-50% dos pacientes não apresentem benefícios ecocardiográficos de melhoria da função ventricular e remodelagem inversa (Bonakdar *et al*, 2009; Chung *et al*, 2008).

A percentagem de pacientes que não respondeu ao aumento da FEVE foi semelhante nos dois grupos: cerca de 30%. Estas percentagens foram muito superiores às do estudo de Delnoy *et al* (2007) em que a ausência de resposta era de 17% para o RS e 14% para FA.

A remodelagem ventricular é um dos principais mecanismos de progressão da IC. Os benefícios na FEVE foram acompanhados de evidências de remodelagem inversa pelas melhorias significativas em ambos os volumes ventriculares, quer nos pacientes em RS quer em FA. Esta evidência dos efeitos da TRC na reversão da remodelagem ventricular também se encontra em vários estudos (Buck *et al*, 2008; Gasparini *et al*, 2006; Khadjooi *et al*, 2007).

Cabrera-Bueno *et al* (2008), verificaram que os pacientes em FA obtinham uma melhoria significativa em ambos os volumes ventriculares. Verificaram também a existência de uma diferença significativa entre grupos, uma vez que o grupo em FA ficou com um VTS do VE mais elevado no final do seguimento.

No nosso estudo, observaram-se ainda outros sinais de remodelagem inversa na medida em que ocorreu uma diminuição significativa em ambos os diâmetros ventriculares, em ambos os grupos.

Kiès *et al* (2006), num estudo com 74 pacientes em FA, observou uma inversão significativa da remodelagem ventricular pela diminuição do DTS e do DTD.

Porém, os dados da observação de Linde *et al* (2002) não demonstraram diminuições significativas das dimensões do VE dos pacientes em FA incluídos no estudo MUSTIC.

O principal mecanismo envolvido na melhoria da função ventricular e remodelagem inversa em pacientes com MCD e perturbações da condução intraventricular parece ser o aumento da sincronia intraventricular promovida pela TRC, com consequente redução

das pressões de enchimento do VE e melhoria da função sistólica (Leclercq *et al*, 2002; Parreira, 2003; Santos *et al*, 2003).

A IM funcional ocorre em cerca de 50% dos pacientes com IC e afeta negativamente a sobrevida (Solis *et al*, 2009). De acordo com diversos estudos, a TRC promove a redução significativa do grau da IM, quer nos pacientes em FA quer em RS, o que foi possível de comprovar com os nossos resultados (Cabrera-Bueno *et al*, 2008, Delnoy *et al*, 2007, Linde *et al*, 2002).

Nos pacientes em FA, verificou-se que a percentagem de pacientes com IM moderada aumentou, possivelmente devido ao facto de existir maior número de IM severa de base, que diminuíram significativamente para moderada, tendo em conta o menor grau de diminuição, em comparação com os pacientes em RS.

Kiès *et al* (2006), verificaram a redução ≥ 1 grau na severidade da IM em 61% dos pacientes em FA, enquanto os dados do nosso estudo revelam que apenas 40% dos pacientes atingiram esse objetivo.

A redução do grau de gravidade da IM pode dever-se por um lado, à remodelagem inversa com diminuição das dimensões do VE e melhoria da função sistólica e, por outro, à melhoria da sincronia intra-ventricular, com ressincronização da parede postero-lateral e músculo papilar posterior, com consequente melhoria da coaptação dos folhetos da válvula mitral (Kiès *et al*, 2006; Santos *et al*, 2003; Sitges *et al*, 2009). Esta redução pode influenciar a resposta à TRC (Solis *et al*, 2009).

Para além destes benefícios ecocardiográficos, verificamos uma melhoria clínica com redução significativa da classe funcional NYHA, nos pacientes em FA, sendo comparável ao grupo em RS. A nossa demonstração de um benefício da TRC em termos sintomáticos, está em acordo com os dados do MUSTIC no qual os pacientes em FA e em RS obtiveram resultados semelhantes. Dados semelhantes estão reportados em diversos estudos (Cabrera-Bueno *et al*, 2008; Delnoy *et al*, 2007; Gasparini *et al*, 2006; Kiès *et al*, 2006; Khadjooi *et al*, 2008; Leclercq *et al*, 2000; Linde *et al*, 2002; Molhoek *et al* 2004).

De acordo com Buck *et al* (2008) e Gasparini *et al* (2006), obtivemos uma elevada percentagem de resposta clínica, sem diferença entre os grupos. Por outro lado, Molhoek *et al* (2004), apesar das melhorias idênticas na NYHA dos dois grupos,

obtiveram uma diferença significativa na percentagem de respondedores, com menor percentagem no grupo de pacientes em FA (64% versus 80% para o RS).

Porém, a percentagem dos respondedores no nosso grupo em FA foi inferior à do estudo de Kiès *et al* (2006), que obtiveram uma percentagem de resposta de 78%.

Os nossos dados permitem concluir que a diminuição do DTS para valores inferiores a 54mm tem capacidade de prever a resposta clínica com uma sensibilidade de 71% e especificidade de 60%. Porém, segundo Díaz-Infante *et al* (2005) foi a avaliação do DTD do VE que foi considerada como preditor independente de ausência de resposta clínica à TRC, quando este valor era superior a 75mm.

O estudo MIRACLE revelou que cerca de 20-30% dos pacientes não respondem clinicamente à TRC (Abraham *et al*, 2002). Percentagens semelhantes de ausência de resposta estão amplamente reportadas na literatura (Bonakdar *et al*, 2009; Mollema *et al*, 2007; Reuter *et al*, 2002). No nosso estudo, verificamos que a existência de pacientes clinicamente não respondedores foi de cerca de 30% quer para os pacientes em RS quer em FA.

Os pacientes não respondedores clinicamente, revelaram algumas diferenças significativas em relação aos pacientes que obtiveram uma resposta positiva, na medida em que se verificou que apresentavam menores melhorias da FEVE, diâmetros e volumes ventriculares. Bleeker *et al* (2005) e Ferreira *et al* (2008) também não encontraram diferenças na idade e no género masculino. Porém, a percentagem de pacientes com cardiopatia isquémica foi superior nos não respondedores para Reuter *et al* (2002).

Kirubakaran *et al* (2010) verificaram que o género masculino e a presença de DPOC eram preditores independentes da ausência de melhoria na classificação NYHA.

A classificação da NYHA é uma escala subjetiva e não foram encontrados dados objetivos para a avaliação da capacidade funcional. No entanto, dado o benefício demonstrado na função cardíaca e de acordo com diversos autores, não seriam de esperar efeitos deletérios da TRC na classe NYHA (Ferreira *et al*, 2008).

Porém, o nosso estudo demonstrou que nem sempre a melhoria dos sintomas é consequência directa da melhoria da função ventricular, uma vez que uma elevada percentagem dos pacientes que melhoraram a classificação NYHA não obteve uma

melhoria da FEVE (20.9%). Por outro lado, numa elevada percentagem de respondedores ecocardiográficos, a melhoria da FEVE, de pelo menos 5%, não foi suficiente para que estes verificassem uma melhoria dos seus sintomas.

Esta discrepância entre a resposta clínica e ecocardiográfica, sugere que a utilização da classificação da NYHA para a avaliação da resposta à TRC tem limitações uma vez que existe evidência de melhoria dos sintomas pelo efeito placebo da TRC. No estudo MIRACLE, 30% dos pacientes demonstraram uma resposta clínica positiva, apesar do dispositivo de TRC estar programado em *off*. Por outro lado, sugere que a classe funcional é um parâmetro que, além de subjectivo, é ineficaz na avaliação dos efeitos da TRC na função cardíaca, pois a melhoria clínica dos pacientes pode não corresponder a uma melhoria da função ventricular e que a melhoria da função ventricular não é suficiente para garantir uma melhoria clínica dos pacientes.

A resposta individual à TRC é muito variável e têm sido várias as definições de resposta clínica e ecocardiográfica positiva à TRC utilizadas em diferentes estudos e a correcta definição de resposta permanece controversa, não existindo actualmente uma definição consensual que permita comparar os resultados da TRC entre os diferentes centros.

Tendo em conta estas limitações da utilização da classe funcional NYHA como marcador de resposta clínica, utilizamos também uma resposta clínica combinada de “estar vivo, sem hospitalizações por IC e com melhoria ≥ 1 classe da NYHA” (Foley *et al*, 2008). Verificamos que o número de pacientes respondedores com esta classificação é inferior ao número de pacientes respondedores quando se utiliza apenas a classificação da NYHA. Verificamos também que esta resposta é significativamente inferior nos pacientes em FA, que apesar de demonstrarem melhorias significativas nos sintomas da IC, têm desde logo um perfil clínico mais desfavorável, com maior gravidade de doença que se traduz em maior ocorrência de internamentos e de mortalidade.

Os critérios de respondedor ecocardiográfico têm variado de estudo para estudo, existindo necessidade de um consenso. Deste modo, neste trabalho, optamos por estratificar os pacientes em níveis de melhoria para a FEVE, diâmetros e volumes ventriculares. Verificamos que, em qualquer dos parâmetros, se a fasquia for baixa, ou seja, se considerarmos que uma melhoria de apenas 5% é suficiente para considerar um paciente como um respondedor, obtemos maior percentagem de resposta do que se considerarmos que é necessário uma variação de 15% no valor do parâmetro

considerado. Assim, podemos concluir que a percentagem de pacientes respondedores pode variar, influenciada pelo limite de variação imposto.

Apesar do valor FEVE ser um indicador importante do estado da IC e marcador de risco de mortalidade, recentemente foi questionada a eficácia da ecocardiografia na identificação dos respondedores à TRC (Chung et al, 2008). No entanto, podemos questionar a definição de respondedor ecocardiográfico utilizada: será que o problema reside nos parâmetros ecocardiográficos utilizados para identificação dos respondedores ou no critério de resposta utilizado?

Deste modo, tal como Chung et al (2008) afirmaram, o endpoint ideal para marcar a resposta ideal à TRC não está claro atualmente: será mais importante uma resposta clínica com melhoria dos sintomas ou uma evidência de melhoria da função ventricular? Ou será que se deve obter ambas as respostas para se obter uma resposta ótima à TRC?

A elevada percentagem de ausência de resposta quer ecocardiográfica, quer clínica pode ter múltiplas causas. Existe evidência crescente apontando para a ausência de resposta à TRC, na ausência de dissincronia mecânica. A programação subótima do dispositivo de TRC, no que respeita aos intervalos AV e VV pode também ser a causa da ausência de resposta, uma vez que a evidência aponta no sentido de que os intervalos subótimos se traduzem numa diminuição da resposta. A última explicação para a ausência de resposta à TRC poderá ser a inadequada, mas única possível, localização do eléctrodo do VE. Dados de diversos estudos indicam que a implantação do eléctrodo no local com maior atraso mecânico do VE se traduz numa melhor resposta à TRC (Ribeiras, 2009). Porém, nenhuma destas causas foi sujeita a análise uma vez que constituíram dados que não foram possíveis de obter.

Relativamente ao prognóstico, e apesar dos benefícios significativo na classe NYHA e a nível ecocardiográfico, verificou-se a ocorrência de internamentos por descompensação da IC e mortalidade após a TRC. Mais uma vez foram demonstradas as elevadas taxas de morbilidade e mortalidade associadas à IC e a conseqüente necessidade em melhorar o prognóstico nestes pacientes.

Observou-se uma mortalidade global de 12.6%, dos quais 7.56% são devidos a causas cardíacas. Esta supremacia da mortalidade por causa cardíaca vai de encontro a uma análise efetuada por Carson *et al* (2005) sobre as causas de mortalidade no ensaio

clínico COMPANION, no qual se verificou uma predominância de mortalidade por causa cardíaca (15.3%), num universo de mortalidade global de 19.5%.

Verificamos também que a TRC não se revelou eficaz na redução dos reinternamentos dos pacientes em FA, pois, apesar da redução de 20% no número de readmissões hospitalares por descompensação de IC, esta redução não foi significativa. Esta percentagem de redução foi, em muito, inferior à do estudo MUSTIC-AF, em que os investigadores observaram uma diminuição das hospitalizações em 70% nos 37 pacientes com FA (Leclercq *et al*, 2002).

Verificamos que a redução dos internamentos nos pacientes em RS foi de 25%, atingindo significância estatística. Porém, vários estudos sugerem que a diminuição de hospitalizações destes pacientes atinge os 80% (Abraham *et al*, 2002; Linde *et al*, 2002).

Molhoek *et al* (2004) e Delnoy *et al* (2007) chegaram à conclusão de que tanto os pacientes em FA como em RS obtinham o mesmo benefício da TRC, uma vez que os internamentos de ambos diminuam significativamente.

Os nossos dados mostraram que, após a TRC, os pacientes em FA registaram uma maior ocorrência de reinternamentos, contrariamente a Khadjooi *et al* (2008), que não encontraram diferenças significativas entre os pacientes em FA e em RS.

A existência de uma correlação consistente entre a remodelagem inversa verificada nos pacientes em FA após a TRC e melhoria da sobrevida não foi ainda reportada (Gasparini *et al*, 2008). Deste modo, este estudo demonstrou ainda a existência de uma associação entre a FA e a mortalidade geral. Porém, os nossos resultados mostraram que a mortalidade cardíaca não foi superior nos pacientes em FA.

Da nossa análise, concluímos que a mortalidade por qualquer causa foi significativamente superior nos pacientes em FA, o que não difere da análise de Ferreira *et al* (2008). Também não difere dos dados do estudo de Leclercq *et al* (2000) e de Wilton *et al* (2011-A) embora em valores superiores aos nossos. Por sua vez, Delnoy *et al* (2007) não encontraram diferenças significativas na mortalidade total dos dois grupos.

Verificamos que a ocorrência e o risco de mortalidade por qualquer causa nos pacientes com FA era o dobro dos pacientes em RS, tal como aconteceu no estudo de Framingham.

Quando procedemos a uma análise da sobrevida de mortalidade geral, verificamos que os pacientes em RS têm melhor prognóstico mas não na mortalidade cardíaca, tal como no estudo de Molhoek *et al* (2004). Porém, Khadjooi *et al* (2008) não encontraram diferenças significativas entre os pacientes em FA e em RS na sobrevida para morte total e morte cardíaca.

Verificou-se que a FA foi preditor de mortalidade por qualquer causa, tanto por análise univariada como multivariada. No entanto, no estudo de Gasparini *et al* (2008), uma análise multivariada confirma mortalidade total semelhante para RS e FA.

O perfil clínico do grupo de pacientes em FA era ligeiramente mais desfavorável e apesar de ter sido realizada uma análise multivariada, pode não ter conseguido corrigir o efeito “confundente” dessas variáveis na análise final e que pode ter explicado a má performance da FA no prognóstico.

Vários estudos têm associado o género masculino a um pior prognóstico nos pacientes com IC e, de facto, verificámos que o género masculino se revelou como preditor de morte por qualquer causa numa análise univariada. Leyva *et al* (2011), verificaram que o género feminino está independentemente associado à sobrevivência de mortalidade cardíaca e mortalidade por qualquer causa.

Tendo em conta a elevada percentagem de mortalidade por qualquer causa (12.6%), achamos pertinente caracterizar os pacientes sobreviventes e os não sobreviventes, na tentativa de procurar as diferenças entre estes dois grupos.

Ferreira *et al* (2008) verificaram que os pacientes não sobreviventes eram significativamente mais velhos, porém não encontramos diferença significativa neste parâmetro.

Os pacientes que não sobreviveram tinham maior prevalência de co-morbilidades como a DPOC e HTP. Verificamos que a HTP era preditor univariável de morte por qualquer causa e de morte cardíaca e que a DPOC era tendencialmente preditor de morte total (HR 2.06; IC:0.97- 4.4; p=0.06).

Wang et al (2010) verificaram que a HTP se associava a um aumento da mortalidade por descompensação da IC, para além de uma pior remodelagem ventricular. Shalaby et al (2008) também verificaram que a HTP era preditor independente de mortalidade geral e de reinternamento por descompensação da IC.

Dados do estudo de Wojtkoeska *et al* (2006) e de Höke et al (2012) referem que a Diabetes *mellitus* foi preditor de mortalidade por qualquer causa. No nosso estudo, não verificamos uma maior prevalência desta co-morbilidade entre os pacientes não sobreviventes nem observamos que fosse preditor de mortalidade.

No nosso estudo, não verificamos diferenças relativas à etiologia da IC, porém Diaz-Infante *et al* (2005) e Reuter *et al* (2002) demonstraram que a percentagem de pacientes falecidos com MCD isquémica foi significativamente superior quando comparado com pacientes com MCD não isquémica.

A otimização da terapêutica farmacológica é um requisito importante na TRC.

No que diz respeito à terapêutica instituída, verificámos que os pacientes sobreviventes têm maior prescrição de BB. Também verificamos que os pacientes sobreviventes apresentaram maior aumento significativo da FEVE e diminuição significativa dos diâmetros ventriculares e dos reinternamentos por descompensação da IC.

Também Voigt et al (2010) e Kreuz et al (2012) verificaram a associação entre a ausência de terapêutica com BB com pior prognóstico em termos de mortalidade geral.

Este é um dado pertinente uma vez que o aumento da atividade simpática cardíaca é uma das principais causas do progressivo declínio da função miocárdica e do prognóstico desfavorável dos pacientes com IC. O reconhecimento dos efeitos deletérios do sistema nervoso simpático na disfunção ventricular esquerda sistólica e a potencialidade da inibição da estimulação simpático-adrenérgica pelo tratamento crónico com BB, levou à utilização crescente destes fármacos na IC. Diversos ensaios clínicos mostraram, consistentemente, que a adição de um BB ao tratamento convencional da IC induz benefícios a nível dos sintomas e da capacidade funcional e a nível da função ventricular esquerda, com reversão da remodelagem cardíaca e aumento da FEVE (Batlouni & Albuquerque, 2000).

O uso de BB também modificou de forma importante a morbidade e mortalidade dos pacientes com IC, provocando redução no risco de morte e de hospitalizações por IC.

Cerca de 35% a 59% dos pacientes com IC morrem subitamente, sem evidências de deterioração do seu quadro clínico ou hemodinâmico. A redução da mortalidade pelos BB não se deve apenas pela redução na progressão da IC, mas pela redução na MS em aproximadamente 40%. As catecolaminas elevadas em pacientes com IC alteram a automaticidade, a atividade trigger e os mecanismos de reentrada no miocárdio. Os efeitos dos BB na prevenção de MS são atribuídos, em parte, à capacidade destes fármacos se oporem ao efeito arritmogênico das catecolaminas. Deste modo, o uso de BB no tratamento da IC poderá reduzir a heterogeneidade na repolarização ventricular, explicando a redução na MS (Batlouni & Albuquerque, 2000; Sá & Pérez, 2004).

É importante verificarmos que existem cerca de 35% de pacientes em FA que não estão anticoagulados, quando têm uma indicação, segundo as recomendações da ESC, com um score CHADS2 de pelo menos 1, dado que têm, pelos menos, ICC.

Por outro lado, é importante não esquecermos que a FA é por si só um marcador de doença cardiovascular mais grave e associado a pior prognóstico e que, clinicamente, os pacientes em FA estavam numa fase mais avançada da IC (o número de pacientes em classe funcional NYHA IV era muito superior ao do grupo em RS).

❖ **Importância da ablação NAV nos pacientes em FA**

Nos pacientes com IC e FA, a ablação NAV serve não só para obter um ritmo ventricular regular como também para assegurar a captura biventricular completa e permanente, assegurando 100% de estimulação biventricular efetiva (Gasparini *et al*, 2006; Schütte *et al*, 2009). Esta parece ser a explicação para que vários estudos afirmem que a ablação NAV se acompanha de benefício máximo com a TRC (Ferreira *et al*, 2008; Gasparini *et al*, 2008; Molhoek *et al*, 2004).

Contrariamente aos nossos resultados, Leon *et al* (2002) verificaram que o número de hospitalizações diminuiu significativamente quer se proceda ou não a ablação do NAV.

Verificamos que a média de internamentos após a TRC dos pacientes com ablação NAV era significativamente maior do que a dos pacientes em RS. Comparando o grupo sem ablação NAV com o RS, não verificamos diferenças. Estes resultados estão em desacordo com Ferreira *et al* (2008), que concluiu que a não ablação NAV está associada a maior incidência de admissões hospitalares, sendo preditor de admissão

hospitalar por IC descompensada, nas análises uni e multivariada. Estes investigadores não encontraram diferenças significativas entre os internamentos nos pacientes em FA com ablação NAV e o RS, sendo que a diferença significativa estava no maior número de internamentos do grupo sem ablação NAV em comparação com o RS, ao contrário do nosso estudo, que não revelou diferenças.

Os nossos resultados permitem concluir que a ablação NAV não se traduz em diferenças significativas na melhoria da classe NYHA, nem numa melhor percentagem de resposta. Do mesmo modo, Schütte *et al* (2009), concluíram que as melhorias na NYHA são semelhantes quer se proceda à ablação NAV ou não.

Resultados opostos foram obtidos em diversos estudos. De acordo com Gasparni *et al* (2006), a realização de ablação NAV traduz-se por uma maior percentagem significativa de respondedores (68%), comparado com o grupo sem ablação (18%).

Leon *et al* (2002) concluíram que a classe funcional melhorou significativamente em 20 pacientes em FA submetidos a ablação NAV.

Ferreira *et al* (2008) também verificaram que no grupo de pacientes em FA sem ablação NAV há uma menor percentagem significativa de respondedores (52%), comparado com o grupo FA com ablação NAV (85%) e RS (79%) e concluíram que a não ablação é preditor de ausência de resposta clínica. Porém, concluíram que a melhoria na NYHA é significativa tanto para o RS como para a FA com e sem ablação NAV.

Kiès *et al* (2006) num estudo de 74 pacientes com FA, dos quais 51 procederam a ablação NAV, concluíram que a percentagem de respondedores era significativamente maior no grupo com ablação NAV (86%), enquanto o grupo não submetido a este procedimento apenas apresentava uma taxa de resposta de 61%.

Apesar de não termos obtido evidência de que a ablação NAV nos pacientes em FA se acompanharia de melhorias clínicas ao nível da redução dos reinternamentos por descompensação da IC e da melhoria da classe funcional da IC, verificamos a existência de uma melhoria significativa da função sistólica e redução das dimensões do VE, acompanhadas de redução significativa no grau da IM. Porém estes benefícios também foram obtidos quando não se procedeu a ablação NAV.

A melhoria da FEVE em ambos os grupos também foi comprovada por Molhoek *et al* (2004).

Os nossos resultados diferem da análise de Gasparini *et al* (2006), que analisou 511 pacientes com RS e 162 pacientes com FA, dos quais 114 foram submetidos a ablação NAV por captura biventricular inadequada inferior a 85%. Os resultados demonstraram claramente que, num seguimento a longo prazo, a combinação da TRC com a ablação NAV demonstrou evidência de remodelagem inversa (aumento da FEVE e diminuição do VTS) e melhoria da capacidade funcional pela classe NYHA, em comparação com os resultados alcançados pelos pacientes em RS. Em contraste, os pacientes em FA tratados com TRC sem ablação NAV, cujo controlo da frequência foi alcançado através de fármacos cronotrópicos negativos, tiveram um desempenho muito fraco. Para além disso, um seguimento de 4 anos revelou que a mortalidade por qualquer causa era significativamente inferior nos pacientes submetidos a ablação NAV.

Schütte *et al* (2009), concluíram que as melhorias da FEVE e diminuição do DTD no grupo de pacientes em FA submetidos a ablação NAV são comparáveis às do grupo sem ablação, concluindo que a ablação NAV não é um pré-requisito para TRC em pacientes com IC severa e FA e que o controlo da frequência seria uma opção terapêutica de sucesso para a maioria dos pacientes em FA com indicação para TRC.

Leon *et al* (2002), em pacientes submetidos a ablação NAV, concluíram que a FEVE aumentou significativamente e ambos os diâmetros ventriculares diminuíram significativamente.

Em relação à IM, apesar de não existirem diferenças nas melhorias entre grupos, verificamos que ambos os grupos melhoraram significativamente a gravidade da IM.

Outra possível explicação para os efeitos significativos na mortalidade obtidos como resultado da ablação NAV, parece estar relacionado com o fato de que, após a ablação NAV, a maioria dos pacientes suspende quer a digoxina quer a amiodarona. Dados de vários estudos sugerem que estes fármacos têm um efeito negativo na morbidade e mortalidade nos pacientes com IC (Gasparini *et al*, 2008).

Na nossa análise de sobrevida, verifica-se que os pacientes com ablação NAV têm uma significativa melhor sobrevida apenas na mortalidade total, comparativamente aos pacientes sem ablação e aos pacientes em RS. Deste modo, não ablação revelou-se preditor de mortalidade por qualquer causa numa análise univariada

De acordo com Gasparini *et al* (2008), a ablação NAV traduz melhor sobrevida significativa na mortalidade total e cardíaca. Porém, Chatterjee *et al* (2012) concluíram que a mortalidade por todas as causas era semelhante entre o grupo submetido a ablação NAV e o grupo que permanecia em TFO.

Apesar de não termos verificado diferenças entre os dois grupos em termos de mortalidade cardíaca, os resultados de Ferreira *et al* (2008) e de Gasparini *et al* (2006) mostraram que a não realização de ablação NAV era preditor independente de mortalidade cardíaca e concluiu-se que os pacientes em FA têm uma sobrevivência semelhante ao RS desde que a ablação NAV seja realizada.

A falta de evidência nos nossos dados que comprove maior magnitude nos benefícios da ablação NAV nos pacientes em FA submetidos a TRC e a utilidade desta técnica, tal como está relatado em toda a literatura, pode estar influenciada pelo facto de que o número de pacientes em que este procedimento foi realizado era muito inferior aos pacientes que permaneceram em FA apenas com TFO para controlo do ritmo e frequência (26 *versus* 111). Deste modo, apesar das recomendações, verifica-se uma sub-utilização desta técnica, que demonstra associar-se a uma potenciação do benefício da TRC.

Limitações do estudo

Este estudo, por possuir um design observacional, tem algumas limitações:

- O momento da avaliação ecocardiográfica não foi o mesmo para todos os pacientes e existe falta de dados ecocardiográficos. A FEVE, indicador da função sistólica ventricular esquerda, é um dos critérios de inclusão indicados pelas guias de orientação da ESC no que respeita à seleção de candidatos à TRC. Contudo, esta é uma medida altamente dependente do operador e com baixa reprodutibilidade em medições seriadas (Malm *et al*, 2004). Neste estudo, englobou-se uma população de 4 centros, originando uma grande variabilidade inter-observador a nível da avaliação ecocardiográfica da FEVE. Por outro lado, a avaliação da gravidade da IM, em muitos casos, é uma análise qualitativa (técnica de “eyeball”) e não quantitativa, como recomendado, com recurso às medições do Método de PISA, *vena contracta*, fração e volume regurgitante, etc.

- Nos pacientes em FA, face à irregularidade da resposta ventricular, as recomendações são para que se preconize a realização de 3 a 5 medições para a FEVE, diâmetros e volumes e que se utilize o valor médio. Não obtivemos informação acerca destes procedimentos, uma vez que a nossa recolha de dados não foi efetuada no momento da avaliação ecocardiográfica.
- O reduzido número de pacientes em FA submetidos a ablação NAV.
- Falta de informação sobre percentagem de Pacing BIV e programação dos dispositivos, não sendo possível aferir a programação ótima da TRC.
- Ausência de informação sobre a dissincronia mecânica intraventricular, com a região de maior atraso e respetivo local de implante do eléctrodo do VE.
- Os dados relativos à mortalidade podem estar influenciados pelo facto de que foram obtidos pela consulta dos processos clínicos e, deste modo, podem ter ocorrido casos de óbitos de que os centros não terão sido informados.

Conclusões

A FA é uma co-morbilidade muito frequente em pacientes com IC e está associada a um mau prognóstico. A sua presença, apesar da TRC, associou-se a uma maior morbilidade, traduzida no maior número de readmissões hospitalares por descompensação da IC e na sua não redução, em relação aos pacientes em RS.

A presença de FA também se traduziu em maiores ocorrências de mortalidade por qualquer causa, sendo um preditor independente deste evento, condicionando uma duplicação do risco de morte no seguimento e menor sobrevida. A sobrevida para a mortalidade cardíaca é semelhante à dos pacientes em RS.

Por outro lado, a TRC induziu, nos pacientes em FA, melhorias significativas comparáveis às dos pacientes em RS, a nível clínico pela classe NYHA e ecocardiográfico com evidência de remodelagem inversa e melhoria da função ventricular.

❖ **Conclusões finais**

A TRC apresenta benefícios evidentes em pacientes com IC e dissincronia elétrica (QRS>120 ms), em termos estruturais, clínicos e prognósticos.

Os pacientes em FA retiram benefícios com a TRC, quer a nível da função e estrutura cardíacas quer a nível clínico (melhor capacidade funcional, menos internamentos e menos mortalidade em comparação à ausência de CRT). Porém, o benefício da TRC nestes pacientes é menor do que o observado nos pacientes em RS, uma vez que a presença de FA nos pacientes com IC é um marcador de maior gravidade da doença cardiovascular, conduzindo a um pior prognóstico.

A ablação do NAV parece favorecer o impacto da CRT nos pacientes em FA, embora os resultados não sejam claros, desde logo atendendo ao reduzido número de pacientes em FA e ablação do NAV, e, deste modo, aconselhamos que, em futuros estudos, a amostra destes pacientes seja maior.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham, WT.; Fisher, WG.; Smith AL, Delurgio, DB.; Leon, AR.; Loh, E.; Kocovic, DZ.; Packer, M.; Clavell, AL.; Hayes, DL.; Ellestad, M.; Trupp, RJ.; Underwood, J.; Pickering, F.; Truex, C.; McAtee, P.; Messenger, J.; MIRACLE Study Group (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation). (2002). Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 346(24):1845-1853
- Aktas, M., & Rosero, S. (2009). Device Therapy in heart failure. In JD. Bisognano, ML. Baker, & MB. Earley, *Manual of Heart Failure Management* (pp.163-174). Londres: Springer.
- Allessie, M.; Lammers, W.; Bonke, F. (1985). Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In D. Zipes, & J. Jalife, *Cardiac Electrophysiology and arrhythmias.* (pp. 265-75). Orlando, Fl: Grune & Stratton.
- Alpendurada, F.; Guha, K.; Sharma, R.; Ismail, TF.; Clifford, A.; Banya, W. et al. (2011). Right ventricular dysfunction is a predictor of non-response and clinical outcome following cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 13:68.
- Anand-Srivastava, MB. (2005). Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation. *Peptides.* 26(6):1044-1059.
- Ansalone, G.; Giannantoni, P.; Ricci, R.; Trambaiolo, P.; Fedele, F.; Santini, M. (2003). Biventricular pacing in heart failure: back to basics in the pathophysiology of left bundle branch block to reduce the number of nonresponders. *Am J Cardiol.* 91(9A):55F-61F.
- Aragão, P. (2007). Fibrilhação Auricular: Mecanismos Fisiopatológicos e Estratégias Ablativas. *Rev Port Cardiologia.* 26 (7-8):707-712.
- Aranda, J.; Woo, G.; Schofield, S.; Handberg, E.; Hill, J.; Curtis, A. et al. (2005). Management of Heart Failure after Cardiac Resynchronization Therapy Integrating Advanced Heart Failure Treatment with Optimal Device Function. *J Am Coll Cardiol.* 46:2193-2198.
- Aronow, W. (2005). Terapêutica de ressincronização cardíaca associada a desfibrilhador-cardioversor implantável na ICC. *Geriatrics.* 119 (4):1210-1220.
- Auricchio, A.; Fantoni, C.; Regoli, F.; Carbucicchio, C.; Goette, A.; Geller, C. et al. (2004). Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle branch block. *Circulation,* 109 (9):1133-1139.
- Bader, H.; Garrigue, G.; Lafitte, S.; Reuter, S.; Jais, P.; Haïssaguerre, M. et al. (2004). Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol,* 43 (2):248-256.

Bakker, P.; Meijburg, H.; de Vries, J.; Mower, M.; Thomas, A.; Hull, M. et al (2000). Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol.* 4(2):395-404.

Batlouni, M.; Albuquerque, DC. (2000). Bloqueadores Beta-Adrenérgicos na Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 75(4): 339-349.

Bax, J.; Abraham, T.; Barold, S.; Breithardt, O.; Fung, J.; Garrigue, S. et al (2005). Cardiac resynchronization therapy: part 1 - issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol.* 46 (12):2153-67.

Bertoldi, E.; Polanczyk, C.; Cunha, V.; Ziegelmann, P.; Beck-da-Silva, L.; Rohde, L. (2011). Mortality Reduction of Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioverter-Difibrillator Therapy in Heart Failure: An update Meta-Analysis. Does recent evidence change the standard of care? *Journal of Cardiac Failure.* 17 (10): 860-866.

Bishay, E.; McCarthy, P.; Cosgrove, D.; Hoercher, K.; Smedira, N.; Mukherjee, D. et al. (2000). Mitral valve surgery in patients with severe left ventricular dysfunction . *Eur J Cardiothorac Surg.* 17(3): 213-221.

Bleeker, GB.; Schalijs, MJ.; Boersma, E.; Steendijk, P.; van der Wall, EE.; Bax, JJ. (2005). Does a gender difference in response to cardiac resynchronization therapy exist? *Pacing Clin Electrophysiol.* 28(12):1271-1275.

Bonakdar, H.; Jorat, M.; Fazelifar, A.; Alizadeh, A.; Givtaj, N.; Sameie, N. et al. (2009). Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using simple electrocardiographic and echocardiographic tools. *Europace.* 11(10):1330-1337.

Bonhorst, D.; Mendes, M.; Adragão, P.; Sousa, J.; Primo, J.; Leiria, E.; Rocha, P. (2010 A). Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. *Rev Port Cardiol.* 29 (3): 331-350.

Bonhorst, D.; Mendes, M.; De Sousa, J.; Primo, J.; Adragão, P.; Andrade, S.; Macedo, A. (2010 B). Epidemiologia da Fibrilhação Auricular. *Rev Port Cardiologia.* 29 (07-08): 1207-1217.

Breithardt, O. (2007). Impact of cardiac resynchronization therapy on mitral regurgitation. In M. Sutton, J. Bax, J. Brugada. *Cardiac Resynchronization Therapy.* 240-250.

Brignole, M.; Gammage, M.; Puggioni, E.; Alboni, P.; Raviele, A.; Sutton, R.; Vardas, P.; Bongiorni, MG.; Bergfeldt, L.; Menozzi, C.; Musso, G. Optimal Pacing SITE (OPSITE) Study Investigators. (2005). Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 26 (7): 712–722.

Bristow, MR.; Saxon, LA.; Boehmer, J.; Krueger, S.; Kass, DA.; De Marco, T.; Carson, P.; DiCarlo, L.; DeMets, D.; White, BG.; DeVries, DW.; Feldman, AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. (2004). Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 350(21):2140-2150.

Buck, S.; Rienstra, M.; Maass, A.; Nieuwland, W.; Van Veldhuisen, D.; Van Gelder, I. et al. (2008). Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation: importance of new-onset atrial fibrillation and total atrial conduction time. *Europace.*, 10(5):558-565.

Cabrera-Bueno, F.; Peña-Hernández, J.; Fernández-Pastor, J.; Barrera-Cordero, A.; García-Pinilla, JM.; Gómez-Doblas, JJ. et al. (2008). Benefits of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Who Have Not Undergone Atrioventricular Node Ablation. *Rev Esp Cardiol.* 61(4):422-425.

Caldwell, JC.; Contractor, H.; Petkar, S.; Ali, R.; Clarke, B.; Garratt, CJ. et al. (2009). Atrial fibrillation is under-recognized in chronic heart failure: insights from a heart failure cohort treated with cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 11(10):1295-300.

Calvert, MJ.; Freemantle, N.; Yao, G.; Cleland, JG.; Billingham, L.; Daubert, JC.; Bryan, S.; CARE-HF investigators. (2005). Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J.* 26 (24):2681–2688.

Camm, AJ.; Kirchhof, P.; Lip, GY.; Schotten, U.; Savelieva, I.; Ernst, S.; Van Gelder, IC.; Al-Attar, N.; Hindricks, G.; Prendergast, B.; Heidbuchel, H.; Alfieri, O.; Angelini, A.; Atar, D.; Colonna, P.; De Caterina, R.; De Sutter, J.; Goette, A.; Gorenek, B.; Heldal, M.; Hohloser, SH.; Kolh, P.; Le Heuzey, JY.; Ponikowski, P.; Rutten, FH. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology: developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 31(19):2369-429.

Carson, P.; Anand, C.; O'Connor, B.; Jaski, J.; Steinberg, A.; Lwin, J. et al. (2005). Mode of Death in Advanced Heart Failure - The Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 46(12):2329-2334.

Cardoso, JS. (2006). Insuficiência Cardíaca Aguda: Conceito, etiologia e relevância. *Rev Port Cardiol.* 25(1):31-45.

Carvalho, R.; Moreira, A. (2009). Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca com FE Preservada e suas Implicações Terapêuticas. *Rev Port Cardiol.* 28(1): 63-82.

Cazeau, S.; Ritter, P.; Lazarus, A.; Gras, D.; Backdach, H.; Mundler, O.; Mugica, J. (1996). Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 19(11 Pt 2):1748-1757.

Ceia, F.; Fonseca, C.; Mota, T.; Morais, H.; Matias, F.; Sousa, A.; Oliveira, A. (2002). Prevalence of chronic heart failure in southwestern Europe: The EPICA study. *European Journal of Heart Failure.* 4(4):531-539.

Ceia, F.; Fonseca, C.; Mota, T.; Morais, H.; Matias, F.; Sousa, A.; Oliveira, A. (2005). Epidemiology of heart failure in primary care in Madeira: the EPICA-RAM study. *Rev Port Cardiol.* 24(2): 173-189.

Chatterjee, NA.; Upadhyay, GA.; Ellenbogen, KA.; McAlister, FA.; Choudhry, NK.; Singh, JP. (2012). Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 5(1):68-76

Chung, E.; Leon, A.; Tavazzi, L.; Sun, J.; Nihoyannopoulos, P.; Merlino, J. et al. (2008). Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation.* 117 (20):2608-2616.

Cleland, JG.; Chattopadhyay, S.; Khand, A.; Houghton, T.; Kaye, GC. (2002). Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Failure Rev.* 7 (3):229-242.

Cleland, J.; Daubert, J.; Erdmann, E.; Freemantle, N.; Gras, D.; Kappenberger, L.; Tavazzi, L. (2005). 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.* 352:1539–1549.

Cleland, J.; Daubert, J.; Erdmann, E.; Freemantle, N.; Gras, D.; Kappenberger, L.; Tavazzi, L. (2006). Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [The Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J.* 27(16):1928–1932.

Cowie, M.; Mendez, GF. (2002). BNP and Congestive Heart Failure. *Progress in Cardiovascular diseases.* 44(4):293-321.

Crijns, H.; Tjersdsma, P.; Kam, P. (2001). Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J.* 21(15):1238-1245.

Dai, H.; Guang, X.; Xiao, Z.; Zhang, M. (2012). Application of echocardiography in resynchronization treatment of heart failure patients. *Chin Med J (Engl).* 125(19):3548-3555.

Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, Breithard O, Brignole M, Cleland J, Delurgio DB, Dickstein K, Exner DV, Gold M, Grimm RA, Hayes DL, Israel C, Leclercq C, Linde C, Lindenfeld J, Merkely B, Mont L, Murgatroyd F, Prinzen F, Saba SF, Shinbane JS, Singh J, Tang AS, Vardas PE, Wilkoff BL, Zamorano JL.(2012) The European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society Task force; Heart Failure Society of America; American Society of Echocardiography; American Heart Association; European Association of Echocardiography; Heart Failure Association. EHRA/HRS 2012 expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Heart Rhythm*. 9(9):1524-76.

Delnoy, P., Ottervanger, J., Luttikhuis, H., Elvan, A., Misier, A., Beukema, W., & van Hemel, N. (2007). Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol*, 99(9):1252-7. Epub 2007 Mar 13. , 99:1253-1257.

Díaz-Infante, E.; Mont, L.; Leal, J.; García-Bolao, I.; Fernández-Lozano, I.; Hernández-Madrid, A.; Pérez-Castellano, N.; Sitges, M.; Pavón-Jiménez, R.; Barba, J.; Cavero, MA.; Moya, JL.; Pérez-Isla, L.; Brugada, J.; SCARS Investigators. (2005). Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol.*, *Am J Cardiol*. 95(12):1436-40.

Dickstein, K.; Cohen-Solal, A.; Filippatos, G.; McMurray, JJ.; Ponikowski, P.; Poole-Wilson, PA.; Strömberg, A.; van Veldhuisen, DJ.; Atar, D.; Hoes, AW.; Keren, A.; Mebazaa, A.; Nieminen, M.; Priori, SG.; Swedberg, K.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). (2008). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 10(10):933-89.

Donal, E.; Leclercq, C.; Linde, C.; Daubert, J. (2006). Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 27(9): 1018-1025.

Doshi,RN.; Daoud, EG.; Fellows, C.; Turk, K.; Duran, A.; Hamdan, MH.; Pires, LA.; PAVE Study Group. (2005). Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16(11):1160–1165.

Duncan, A.; Wait, D.; Gibson, D.; Daubert, J. MUSTIC Trial. (2003). Left ventricular remodeling and hemodynamic effects of multisite pacing in patients with left systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm:sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulationin Cardiomyopathies) Trial. *trial*. *Eur Heart J*, 24(5):430–441.

Ekundayo, O.; Muchimba, M.; Aban, I.; Ritchie, C.; Campbell, R.; Ahmed, A. (2009). Multimorbidity Due to Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease and Outcomes in Chronic Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 103: 88-92.

Ellenbogen, K.A.; Wood, MA. (2005). *Cardiac Pacing and ICDs*. 4. ed. Massachusetts, Blackwell Publishing.

Everett, TH 4th.; Olgin, J. (2007). Atrial fibrosis and the Mechanisms of Atrial Fibrillation. *Heart Rythm*. 4(3):24-27.

Falcão, MM.; Ravara, LM. (2006). Prevenção da Morte Súbita na Insuficiência Cardíaca. *Rev Port Cardiol*. 25(7-8):727-762.

Feldman, A.; de Lissovoy, G.; De Marco, T.; Kass, D.; Boehmer, J.; Singh, S. et al. (2005). Cost effectiveness of cardiac resynchronisation therapy in the comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in Heart failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol*. 46(12):2311–2321.

Felker, GM.; Thompson, RE.; Hare, JM.; Hruban, RH.; Clemetson, DE.; Howard, DL. et al. (2000). Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Eng J Med*. 342(15):1077-1084.

Ferreira, A.; Adragão, P.; Cavaco, D.; Candeias, R.; Morgado, F.; Santos, K. et al. (2008). Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace*. 10(7):809-815.

Foley, P.; Chalil, S.; Khadjooi, K.; Smith, R.; Frenneaux, M.; Leyva, F. (2008). Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in octogenarians: a comparative study with a younger population . *Europace*. 10(11):1302-7. Fuster, V. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology committee for Practice. *J Am Coll Cardiol*, 48 (4):854-906.

Fuster, V.; Rydén, LE.; Cannom, DS.; Crijns, HJ.; Curtis, AB.; Ellenbogen, KA.; Halperin, JL.; Le Heuzey, JY.; Kay, GN.; Lowe, JE.; Olsson, SB.; Prystowsky, EN.; Tamargo, JL.; Wann, S.; Smith, SC Jr.; Jacobs, AK.; Adams, CD.; Anderson, JL.; Antman, EM.; Hunt, SA.; Nishimura, R.; Ornato, JP.; Page, RL.; Riegel, B.; Priori, SG.; Blanc, JJ.; Budaj, A.; Camm, AJ.; Dean, V.; Deckers, JW.; Despres, C.; Dickstein, K.; Lekakis, J.; McGregor, K.; Metra, M.; Morais, J.; Osterspey, A.; Zamorano, JL. (2006). European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 48(4):854-906.

Ganesan, A.; Brooks, AG.; Roberts-Thomson, KC.; Lau, DH.; Kalman, JM.; Sanders, P. (2012). Role of AV Nodal Ablation in Cardia Resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 59(8):719-726

Gasparini, M.; Auricchio, A.; Metra, M.; Regoli, F.; Fantoni, C.; Lamp, B.; Curnis, A.; Vogt, J.; Klersy, C.; Multicentre Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. (2008). Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 29(13):1644-1652.

Gasparini, M.; Auricchio, A.; Regoli, F.; Fantoni, C.; Kawabata, M.; Galimberti, P. et al. (2006). Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 48(4):734-743.

Goldenberg, I.; Moss, A.; Hall, W.; Foster, E.; Goldberger, J.; Santucci, P. et al. (2011). Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation.* 124(14):1527-1536.

Gorcsan, J. 3rd.; Abraham, T., Agler, DA., Bax,JJ., Derumeaux, G.; Grimm, RA.; Martin, R.; Steinberg, JS.; Sutton, MS.; Yu, CM. (2008). Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting—a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr.* 21(3):191–213.

Granger, B.; Swedberg, K.; Ekman, I.; Granger, C.; Olofsson, B.; McMurray, J. et al. (2005). Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet.* 366(9502):2005–2011.

Gras, D.; Mabo, P.; Tang, T.; Luttikuis, O.; Chatoor, R.; Pedersen, A. et al. (1998). Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol.* (11 Pt 2):2249-2255.

Haïssaguerre, M.; Jaïs, P.; Shah, D.; Takahashi, A.; Hocini, M.; Quiniou, G. et al. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. . *N Engl J Med.* 339(10):659-66.

Hampton, JR.; van Veldhuisen, DJ.; Kleber, FX.; Cowley, AJ.; Ardia, A.; Block, P. et al. (1997). Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet*. 349(9057):971-977.

Harding, J.; Cappola, T. (2007). Determinants of remodeling in systolic heart failure. In M. Sutton, J. Bax, M. Jessup, J. Brugada, & M. Schalij. *Cardiac Resynchronization Therapy* (pp. 33-42). UK: Informa Healthcare.

Hawkins, N.; Petrie, M.; MacDonald, M.; Hogg, K.; & McMurray, J. (2006). Selectin patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony. *European Heart Journal*. 27:1270-1281.

Healey, J.; Hohnloser, S.; Exner, D.; Birnie, D.; Parkash, R.; Connolly, S.; Krahn, AD.; Simpson, CS.; Thibault, B.; Basta, M.; Philippon, F.; Dorian, P.; Nair, GM.; Sivakumaran, S.; Yetisir, E.; Wells, GA.; Tang, AS.; RAFT Investigators. (2012). Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 5(5):566-570.

Heeringa, J.; van der Kuip, D.; Hofman, A.; Kors, JA.; van Herpen, G.; Stricker, BH. et al. (2006). Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 27: 949-53.

Heist, EK.; Ruskin, JN. (2006). Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 48(4):256-69.

Ho, K.; Pinsky, JL.; Kannel, WB.; Levy, D. (1993-A). The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(4 suppl A):6A-13A.

Ho, K.; Anderson, K.; Kannel, W.; Grossman, W.; Levy, D. (1993-B). Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 88(1):107-115.

Höke, U.; Thijssen J, van Bommel RJ, van Erven L, van der Velde ET, Holman ER. et al (2012). Influence of Diabetes on Left Ventricular Systolic and Diastolic Function and on Long-Term Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy. *Diabetes Care*. [Epub ahead of print]

Hung, J.; Shahzad, K.; Beerli, R.; Levine, R. (2005). Ventricular Remodeling and Secondary Valvular Dysfunction in Heart Failure Progression. In G. Dec; *Heart Failure - A Comprehensive guide to diagnosis and treatment* (pp. 97-155). NY: Marcel Dekker.

Hunt, SA.; Abraham, WT.; Chin, MH.; Feldman, AM.; Francis, GS.; Ganiats, TG.; Jessup, M.; Konstam, MA.; Mancini, DM.; Michl, K.; Oates, JA.; Rahko, PS.; Silver, MA.; Stevenson, LW.; Yancy, CW. (2009). 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 119(14):e391-479.

Kannel, W.; Benjamin, E. (2008). Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Medicine Clin North America*. 92(1):17-40.

Karl, T.; Weber, M. (2001). Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 345(23):1689-1697.

Katz, A. (2000). *Heart Failure: Pathophysiology, molecular biology and clinical management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams.

Khadjooi, K.; Foley, P.; Chalil, S.; Anthony, J.; Smith, R.; Frenneaux, M.; Leyva, F. (2008). Long-term effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 94(7):879-883.

Kiès, P.; Leclercq, C.; Bleeker, G.; Crocq, C.; Molhoek, S.; Poulain, C. et al. (2006). Cardiac resynchronization therapy in chronic atrial fibrillation: impact on left atrial size and reversal to sinus rhythm. *Heart*. 92(4):490-494.

Kirubakaran, S.; Ladwiniec, A.; Arujuna, A.; Ginks, M.; McPhail, M.; Bostock, J. et al. (2011). Male gender and chronic obstructive pulmonary disease predict a poor clinical response in patients undergoing cardiac resynchronisation therapy. *Int J Clin Pract*. 65(3):281-8.

Kreuz, J.; Horlbeck, F.; Linhart, M.; Mellert, F.; Fimmers, R.; Schrickel, J. et al. (2012). Independent predictors of mortality in patients with advanced heart failure treated by cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 14(11):1596-601.

Leclercq, C.; Victor, F.; Alonso, C.; Pavin, D.; Revault d'Allones, G.; Bansard, J. et al. (2000). Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 85(9):1154-1156.

Leclercq, C.; Walker, S.; Linde, C.; Clementy, J.; Marshall, A.; Ritter, P. et al. (2002). Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 23(22):1780-1787.

Lellouche, N.; De Diego, C.; Vaseghi, M.; Buch, E.; Cesario, DA.; Mahajan, A. et al. (2007). Cardiac resynchronization therapy response is associated with shorter duration of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 30(11):1363-1368.

Leon, A.; Greenberg, J.; Kanuru, N.; Baker, C.; Mera, F.; Smith, A. et al. (2002). Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 39(8):1258-1263.

Leyva, F.; Foley, P.; Chalil, S.; Irwin, N.; Smith, R. (2011). Female gender is associated with a better outcome after cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 34(1):82-88.

Linde, C.; Leclercq, C.; Rex, S.; Garrigue, S.; Lavergne, T.; Cazeau, S. et al. (2002). Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 40(1):111-8.

Lip, GY.; DiMarco, JP. (2001). Atrial Fibrillation. In M. H. Crawford, & J. P. DiMarco, *Cardiology*. Mosby.

Little; Brown & CO. (1994). *The Criteria Committee of the NYHA - nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th Ed. Boston, Mass. 253-256.

Lloyd-Jones, DM.; Wang, TJ.; Leip, EP.; Larson, MG.; Levy, D.; Vasan, RS. et al. (2004). Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 110(9):1042-1046.

Lozano, I.; Bocchiardo, M.; Ahtelik, M.; Gaita, F.; Trappe, HJ.; Daoud, E.; Hummel, J.; Duby, C.; Yong, P.; VENTAK CHF/CONTAK CD Investigators Study Group. (2000). Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 23(11 Pt 2):1711-1712.

Machado, M.; Falcão, L.; Ravara, L. (2006). Prevenção da Morte Súbita na Insuficiência Cardíaca. *Revi Port Cardiol.* 25(7-8): 727-762.

Maisel, WH; Stevenson, LW. (2003). Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 91(6A):2D-8D.

Malm, S.; Frigstad, S.; Sagberg, E.; Larsson, H.; Skjaerpe, T. (2004). Accurate and reproducible measurement of left ventricular volume and ejection fraction by contrast echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 44(5):1030-1035.

Mann, DL. (2009). Fisiopatologia da Insuficiência cardíaca. In Libby, P.; Bonow, RO.; Mann, DL. & Zipes, DP. Braunwald - Tratado de Doenças Cardiovasculares (pp. 545-560).8ª Ed. Elsevier

Markides, G.; Schilling, R. (2003). Atrial Fibrillation: Classification, Pathophysiology, Mechanisms and Drug Treatment. *Heart*. 89(8):939-943.

Massie, B.M.; Drexler, H. (2001). Heart failure and cardiomyopathy. In M. H. Crawford, & J. P. DiMarco. *Cardiology* (pp. 1.1-18.10). Mosby.

McAlister, F.; Ezekowitz, JD.; Hooton, N.; Vandermeer, B.; Friesen, C. et al. (2007). Cardiac resynchronization therapy and implantable cardiac defibrillators in left ventricular systolic dysfunction. *Evid Rep Technol Assess*. (152):1-199.

McMurray, J.; Stewart, S. (2000). Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 83(5):596-602.

McMurray, JJ.; Adamopoulos, S.; Anker, SD.; Auricchio, A.; Bohm, M.; Dickstein, K.; Falk, V.; Filippatos, G.; Fonseca, C.; Gomez-Sanchez, MA.; Jaarsma, T.; Køber, L.; Lip, GY.; Maggioni, AP.; Parkhomenko, A.; Pieske, BM.; Popescu, BA.; Rønnevik, PK.; Rutten, FH.; Schwitter, J.; Seferovic, P.; Stepinska, J.; Trindade, PT.; Voors, AA.; Zannad, F.; Zeiher, A.; ESC Committee for Practice Guidelines. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC. *Eur Heart J*. 33(14):1787-1847.

Meluzín, J.; Novák, M.; Müllerová, J.; Krejčí, J.; Hude, P.; Eisenberger, M. et al. (2004). A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 27(1):58-64.

Moe, G.; Rheinboldt, W.; Abildskov, J. (1964). A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 64:200-220.

Molhoek, S.; Bax, J.; Bleeker, G.; Boersma, E.; van Erven, L.; Steendijk, P. et al. (2004). Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 94(12):1506-1509.

Mollema, S.; Bleeker, G.; van der Wall, E.; Schalij, M.; Bax, J. (2007). Usefulness of QRS duration to predict response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Am J Cardiol*. 100(11):1665-1670.

Moss, AJ.; Hall, WJ.; Cannom, DS.; Klein, H.; Brown, MW.; Daubert, JP.; Estes, NA 3rd.; Foster, E.; Greenberg, H.; Higgins, SL.; Pfeffer, MA.; Solomon, SD.; Wilber, D.; Zareba, W.; MADIT-CRT Trial Investigators. (2009). Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 361(14):1329-1338.

Mosterd, A.; Hoes, AW. (2007). Clinical Epidemiology of heart failure. *Heart.* 93(9):1137-1146.

Mozaffarian, D., Furberg, CD., Psaty, BM.; Siscovick, D. (2008). Physical Activity and Incidence of Atrial Fibrillation in Older Adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 118(8):800-807.

Murphy, R.; Sigurdsson, G.; Mulamalla, S.; Agler, D.; Popovic, Z.; Starling, R. et al. (2006). Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 97(11):1615-1621.

Naqvi, T.; Rafique, A.; Swerdlow, C.; Verma, S.; Siegel, R.; Tolstrup, K. et al. (2008). Predictors of reduction in mitral regurgitation in patients undergoing cardiac resynchronisation treatment. *Heart.* 94(12):1580-1588.

Nessler, J.; Skrzypek, A. (2008). Chronic heart failure in the elderly: a current medical problem. *Polskie Arch Med Wewnetrznej.* 118(10): 572-580.

Nieminen, MS.; Brutsaert, D.; Dickstein, K.; Drexler, H.; Follath, F.; Harjola, VP.; Hochadel, M.; Komajda, M.; Lassus, J.; Lopez-Sendon, JL.; Ponikowski, P.; Tavazzi, L.; EuroHeart Survey Investigators. (2006). EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 27(22):2725-2736.

Padeletti, L.; Muto, C.; Maounis, T.; Schuchert, A.; Bongiorni, MG.; Frank, R.; Vesterlund, T.; Brachmann, J.; Vicentini, A.; Jauvert, G.; Tadeo, G.; Gras, D.; Lisi, F.; Dello Russo, A.; Rey, JL.; Boulogne, E.; Ricciardi, G.; Management of Atrial fibrillation Suppression in AF-HF COMorbidity Therapy Study Group. (2008). Atrial fibrillation in recipients of cardiac resynchronization therapy device: 1-year results of the randomized MASCOT trial. *Am Heart Journal.* 156(3):520-526.

Park, MY.; Altman, RK.; Orencole, M.; Kumar, P.; Parks, KA.; Heist, KE. et al. (2012). Characteristics of Responders to Cardiac Resynchronization Therapy: The Impact of Echocardiographic Left Ventricular Volume. *Clin. Cardiol.* 35(12):777-780.

Parreira, L. (2003). Ressincronização Ventricular: Porquê Ressincronizar - Bases Racionais. *Ver Port Cardiol.* 22: 1303-1418.

Perego, G.; Chianca, R.; Facchini, M. (2003). Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study. *Eur J Heart Fail.* 5:305-13.

Poole-Wilson, P.; Uretsky, B.; Thygesen, K.; Cleland, J.; Massie, B.; Rydén, L. (2003). Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart*. 89:42-48.

Porciani, M.; Macioce, R.; Demarchi, G.; Chiostrì, M.; Musilli, N.; Cappelli, F. et al. (2006). Effects of cardiac resynchronization therapy on the mechanisms underlying functional mitral regurgitation in congestive heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 7(1):31-39.

Prabhu, S. (2004). Cytokine-modulation of cardiac function. *Circulation*. 95:1140-53.

Qiao, Q.; Ding, L.; Hua, W.; Chen, K.; Wang, F.; Zhang, S. (2011). Potential predictors of non-response and super-response to cardiac resynchronization therapy. *Chin Med J*. 124(9):1338-1341.

Rauchhaus, M.; Doehner, W.; Francis, D. (2000). Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 102:3060-3067.

Reuter, S.; Garrigue, S.; Barold, SS.; Jais, P.; Hocini, M.; Haissaguerre, M.; Clementy, J. (2002). Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 89(3):346-350.

Ribeiras, R. (2009). Miocardiopatia Dilatada. In N. Cardim, *Ecocardiografia Transtorácica* (pp. 74-109). Lidel.

Richardson, M.; Freemantle, N.; Calvert, M.; Cleland, J.; Tavazzi, L. (2007). Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 28(15):1827-1834.

Rivero-Ayerza, M.; Theuns, D.; Garcia-Garcia, H.; Boersma, E.; Simoons, M.; Jordaens, L. (2006). Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 27(22):2682-2688.

Rodrigues, J. (2008). *Electrocardiografia Clínica - Princípios Fundamentais*. Lousã: Lidel.

Sá, R. & Pérez, C. (2004). Dispersão do QT: seu significado clínico. *Revista da SOCERJ*. 17(3): 183-191.

Santangeli, P.; Di Biase, L.; Pelargonio, G.; Dello Russo, A.; Casella, M.; Bartoletti, S. et al. (2011). Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 32(2):125-35.

Santos, J.; Caetano, F.; Parreira, L.; Madeira, J.; Cardoso, P.; Fonseca, N. et al. (2003). Ecocardiografia com Doppler Tecidual para avaliação de doentes com Terapêutica de Ressincronização Ventricular. *Rev Port Cardiol.* 22: 1363-1371.

Santos, J.; Parreira, L.; Madeira, J.; Seixo, F.; Mendes, L.; Lopes, C. et al. (2006). Preditores de Resposta à Terapêutica de Ressincronização Cardíaca – Importância da Dessincronia Ventricular Esquerda. *Rev. Port. Cardiol.* 25: 569-581.

Schütte, F.; Lüdorff, G.; Grove, R.; Kranig, W.; Thale, J. (2009). Atrioventricular node ablation is not a prerequisite for cardiac resynchronization therapy in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiology Journal.* 16(3):246-249.

Segovia, CJ.; Alonso-Pulpón Rivera, L.; Pereira Moral, R.; Silva Melchor, L. (2004). Heart Failure: Etiology and Approach to Diagnosis. *Revista Española de Cardiologia,* 57(3):250-259.

Seixas-Cambão, M.; Leite-Moreira, AF. (2009). Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Crónica. *Rev Port Cardiol.* 28(4): 439-471.

Shalaby, A.; Voigt, A.; El-Saed, A.; Saba, S.(2008). Usefulness of pulmonary artery pressure by echocardiography to predict outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy heart failure. *Am J Cardiol.* 101(2):238-41.

Sitges, M.; Vidal, B.; Delgado, V.; Mont, L.; Garcia-Alvarez, A.; Tolosana, J. et al. (2009). Long-Term Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Functional Mitral Valve Regurgitation. *Am J Cardiol.* 104(3):383-388.

Solis, J.; McCarty, D.; Levine, R.; Handschumacher, M.; Fernandez-Friera, L.; Chen-Tournoux, A. et al. (2009). Mechanism of decrease in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: optimization of the force-balance relationship. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2(6):444-450.

Solomon, S.; Foster, E.; Bourgoun, M.; Shah, A.; Vitoria, E.; Brown, MW.; Hall, WJ.; Pfeffer, MA.; Moss, AJ.; MADIT-CRT Investigators. (2010). Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Reverse Remodeling and Relation to Outcome: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial: Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation.* 122:985-992.

Sousa, J. (2002). Fibrilhação Auricular: dos Mecanismos à Terapêutica Curativa. *Rev Port Cardiol.* 21(10):1137-1141.

Spirito, P.; Bellone, P.; Harris, KM.; Bernabo, P.; Bruzzi, P.; Maron, BJ. (2000). Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl Med.* 342 (24):1778-1785.

Spragg, D.; Helm, R.; Kass, D. (2007). Pathobiology of left ventricular dyssynchrony. In M. Sutton, J. Bax, M. Jessup, J. Brugada, & M. Schalij. *Cardiac Resynchronization Therapy* (pp. 9-22). UK: Informa Healthcare.

Sutton, M., Pfeffer, M.; Plappert, T.; Rouleau, JL.; Moyé, LA.; Dagenais, GR. et al. (1994). Quantificative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of Captopril. *Circulation*, 89(1):68-75.

Sutton MG.; Plappert, T.; Hilpisch, KE.; Abraham, WT.; Hayes, DL.; Chinchoy, E. (2006). Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation*. 113(2):266-272.

Sutton, M.; Bax, J. Jesup, M.; Brugada, J. et al. (2007 A). *Cardiac Resynchronization Therapy*. UK: Informa Healthcare.

Sutton, MS.; Keane, MG. (2007 B). Reverse remodelling in heart failure with cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. 93(2):167-171.

Tomaselli, G.; Zipes, D. (2006). What causes sudden death in heart failure? *Circulatory Research*. 95(8): 754-763.

Torre-Amione, G. (2005). Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 95:3C-8C.

Upadhyay, G.; Choudhry, N.; Auricchio, A.; Ruskin, J.; Singh, J. (2008). Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 52(15):1239-1246.

Van de Veir, N.; Bleeker, G.; De Sutter, J.; Ypenburg, C.; Holman, E.; van der Wall, E. et al. (2007). Tissue synchronisation imaging accurately measures left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. 93: 1034-1039.

Van Deursen, V.; Damman, K.; van der Meer, P.; Wijkstra, P.; Luijckx, G.; van Beek, A. et al. (2012). Co-morbidities in heart failure. *Heart Fail Rev*.

Varadarajan, P.; Pai, RG.; Pohost, GM. (2006). A role for cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 8(6):387-388.

Vardas, P.; Auricchio, A.; Blanc, J.; Daubert, J.; Drexler, H.; Ector, H.; Gasparini, M.; Linde, C.; Morgado, FB.; Oto, A.; Sutton, R.; Trusz-Gluza, M. Grupo de trabalho para apaceing Cardíaco e Terapia de Ressonância Cardíaca da European Society of Cardiology. (2008). Orientações para pacemento cardíaco e terapia de ressonância

cardíaca. Elaborado em colaboração com a European Heart Rhythm Association. *Rev Port Cardiol.* 27(5):639-687.

Vernooy, K.; Verbeek, X.; Cornelussen, R.; Dijkman, B.; Crijns, H.; Arts, T.; Prinzen, F. (2007). Calculation of effective VV interval facilitates optimization of AV delay and VV interval in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 4(1):75-82.

Voigt, A.; Shalaby, A.; Adelstein, E.; Saba, S. (2010). Beta-blocker utilization and outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol.* 33(7):E1-5.

Wang, TJ.; Larson, MG.; Levy, D.; Vasan, RS.; Leip, EP.; Wolf, PA. et al. (2003). Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 107(23): 2920-2925.

Wells, G.; Parkash, R.; Healey, J.; Talajic, M.; Arnold, J.; Sullivan, S. et al. (2011). Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 183(4):421-429.

Wikstrom, G.; Blomström-Lundqvist, C.; Andren, B.; Lönnérholm, S.; Blomström, P.; Freemantle, N.; Remp, T.; Cleland, JG.; CARE-HF study investigators. (2009). The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J.* 30(7):782-788.

Wilton, S.; Kavanagh, K.; Aggarwal, S.; Philippon, F.; Yee, R.; Cowan, K. et al. (2011). Association of rate-controlled persistent atrial fibrillation with clinical outcome and ventricular remodelling in recipients of cardiac resynchronization therapy. *Can J Cardiol.* 27(6):787-793.

Wilton, S.; Leung, A.; Ghali, W.; Faris, P.; Exner, D. (2011). Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 8(7):1088-1094

Wojtkowska, I.; Sobkowicz, B.; Musial, W.; & Kozuch, M. (2006). Persistent atrial fibrillation as a prognostic factor of outcome in patients with advanced heart failure. *Kardiologia Polska.* 64(8):777-783

Ypenburg, C.; van Bommel, RJ.; Borleffs, CJ.; Bleeker, GB.; Boersma, E.; Schalij, MJ.; Bax, JJ. (2009). Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 53(6):483-490.

Ypenburg, C.; Lancellotti, P.; Tops, L.; Bleeker, G.; Holman, E.; Piérard, L. et al. (2007). Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 50(21):2071-2077.

Ypenburg, C.; van Bommel, R.; Delgado, V.; Mollema, S.; Bleeker, G.; Boersma, E. et al. (2008). Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 52(17):1402-1409.

Yu, CM.; Gorcsan, J 3rd.; Bleeker, GB.; Zhang, Q.; Schalij, MJ.; Suffoletto, MS. et al. (2007). Usefulness of tissue Doppler velocity and strain dyssynchrony for predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 100(8): 1263-1270.

Wang, D.; Han, Y.; Zang, H.; Yu, H.; Wang, S.; Wang, Z.; Jing, Q. (2010). Prognostic effects of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Thorac Dis.* 2(2): 71–75.

Zareba, W. (2010). Comparison of clinical trial evaluating cardiac resynchronization therapy in mild to moderate heart failure. *Cardiol J.* 17(6):543-548.

Zipes, DP.; Camm, AJ.; Borggrefe, M.; Buxton, AE.; Chaitman, B.; Fromer, M.; Gregoratos, G.; Klein, G.; Moss, AJ.; Myerburg, RJ.; Priori, SG.; Quinones, MA.; Roden, DM.; Silka, MJ.; Tracy, C.; Smith Jr, SC.; Jacobs, AK.; Adams, CD.; Antman, EM.; Anderson, JL.; Hunt, SA.; Halperin, JL.; Nishimura, R.; Ornato, JP.; Page, RL.; Riegel, B.; Blanc, JJ.; Budaj, A.; Dean, V.; Deckers, JW.; Despres, C.; Dickstein, K.; Lekakis, J.; McGregor, K.; Metra, M.; Morais, J.; Osterspey, A.; Tamargo, JL.; Zamorano, JL.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 114(10):385-484.