

Evidências atuais para indicação da terapia de ressincronização cardíaca

Current evidences for indication of cardiac resynchronization therapy

Celso Salgado de Melo¹, Luiz Maurício da Silva Júnior², Bruna Perez Vazquez³, Júlio César de Oliveira⁴, Hebert Donizeti Salerno⁵, José Silveira Lage⁶

Resumo: A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) surgiu como modalidade terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) refratária ao tratamento farmacológico. Ao longo dos últimos 15 anos, vários estudos clínicos buscaram estabelecer seus benefícios em diferentes populações. A revisão dos resultados desses estudos demonstrou que em pacientes com IC avançada (classe funcional III-IV da *New York Heart Association* - NYHA) a TRC produz melhorias consistentes para qualidade de vida, classe funcional e capacidade de exercício, além de reduzir as hospitalizações e a taxa de mortalidade. Esses efeitos benéficos são decorrentes do remodelamento reverso do ventrículo esquerdo, com melhoria da função ventricular. Em relação aos pacientes com IC leve a moderada (classe funcional I-II da NYHA), os resultados são controversos, embora a maioria dos estudos tenha demonstrado efeitos benéficos da TRC. Em pacientes com fibrilação atrial, existem poucos estudos bem delineados publicados, mas os resultados são favoráveis à TRC. Até 50% dos pacientes submetidos à TRC evoluem como não respondedores e a identificação destes pacientes é um desafio. Dessa maneira, várias questões ainda precisam ser elucidadas, particularmente os critérios preditivos da resposta à TRC e os benefícios da TRC nos pacientes com IC discreta, fibrilação atrial e outras arritmias. O objetivo deste artigo é revisar os principais estudos clínicos em TRC, abordando aspectos inerentes a essa modalidade terapêutica.

Descritores: Terapia de Ressincronização Cardíaca, Insuficiência cardíaca, Ensaio clínico

Abstract: Cardiac resynchronization therapy (CRT) has emerged as a therapeutic modality for patients with heart failure (HF) refractory to drug therapy. Over the last 15 years, several studies had tried to establish the clinical benefits of this therapy in different populations. The results of these studies concluded that in patients with advanced HF (functional class III-IV of New York Heart Association - NYHA) CRT consistently improved quality of life, functional class and exercise capacity, and reduced hospitalizations and mortality rate. These benefits are due to reverse remodeling of the left ventricle with improved ventricular function. Compared to patients with mild to moderate HF (functional class I-II of NYHA) the results are controversial, although most studies have demonstrated beneficial effects of CRT. In patients with atrial fibrillation few well-designed studies have been conducted, but the results were favorable for CRT. Up to 50% of patients undergoing CRT evolve as non-responders, and the identification of these patients is a challenge. Thus, several issues must be clarified, particularly the predictive criteria for response to CRT and the benefits of CRT in patients with mild HF, atrial fibrillation and other arrhythmias. The aim of this article is to review the main CRT clinical trials, approaching different aspects related to this treatment modality.

Keywords: Cardiac Resynchronization Therapy, Heart Failure, Clinical Trials

Trabalho realizado na Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) e Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

1 - Membro Especialista em Estimulação Cardíaca Artificial pelo Deca/SBCCV. Chefe do Serviço de Estimulação Cardíaca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). **2** - Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **3** - Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **4** - Doutor em Cardiologia pelo InCor - HC-FMUSP. Responsável pelo Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do Hospital Geral Universitário de Cuiabá. Professor de Clínica Médica do Hospital Geral Universitário de Cuiabá e da UFMT. **5** - Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências da Universidade Federal de Mato Grosso. Responsável pelo Serviço de Eletrofisiologia Cardíaca do Hospital Geral Universitário da Universidade de Cuiabá e do Hospital Jardim Cuiabá. **6** - Membro Especialista em Eletrofisiologia pela Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas. Responsável pelo Serviço de Eletrofisiologia do Hospital Santa Rosa e Hospital Amecor de Cuiabá (MT).

Correspondência: Rua da Constituição, 730 - Bairro Abadia. CEP: 38025-110. Uberaba - MG.

Artigo submetido em 07/2013 e publicado em 09/2013.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) representa um grande problema para a saúde pública mundial. Estudos de prevalência estimam que cerca de 23 milhões de pessoas no mundo têm IC. Somente nos Estados Unidos, cerca de 5,8 milhões de pessoas (~2% da população) apresentam algum grau de falência cardíaca e 550 mil casos novos são diagnosticados anualmente¹. Nesse mesmo país, os gastos com consultas ambulatoriais, internações e tratamento de pacientes com IC ultrapassam 32 bilhões de dólares².

Nas últimas décadas, observa-se aumento crescente da incidência da IC, principalmente nos países desenvolvidos, cuja população idosa representa a maior parcela da população total. Na Europa e nos Estados Unidos, a IC é a principal causa de hospitalização em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos^{3,4}. Essa doença tem grande impacto social, econômico e sobretudo humano, pois impõe grande limitação física aos pacientes, resultando em aposentadorias precoces, com altos custos governamentais¹.

A introdução e o uso em larga escala de fármacos como os inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina II, betabloqueadores e a espirolactona permitiram a redução significativa da morbidade e da mortalidade dos pacientes com IC. Apesar desses avanços, as terapêuticas farmacológicas disponíveis não atendem completamente às necessidades dos pacientes com falência cardíaca e estratégias adicionais têm sido desenvolvidas⁵.

Terapias não farmacológicas, como os dispositivos mecânicos de assistência ventricular esquerda e o transplante cardíaco, são reservadas para um pequeno grupo de pacientes que apresenta IC descompensada e refratária ao tratamento clínico^{6,7}. Nesse contexto, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) e os cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDI) surgiram como boa opção para os pacientes com IC refratária ao tratamento medicamentoso⁵⁻⁸.

A TRC é uma modalidade terapêutica que envolve a sincronização da contração ventricular e tem se mostrado ótima opção para pacientes com dissincronia interventricular e sintomas de IC, apesar da terapia farmacológica otimizada⁶. Estudos demonstram melhora da tolerância ao exercício físico e da classe funcional da IC (de acordo com critérios da *New York Heart Association - NYHA*), além de redução da mortalidade com uso da ressincronização⁵. Pesquisas recentes têm comprovado os benefícios da associação entre a TRC e os CDI⁹.

Revisão dos estudos clínicos

Mais de 10 mil pacientes foram incluídos em numerosos estudos controlados e randomizados que analisaram os efeitos da TRC na IC.

TRC na IC moderada a grave

O primeiro estudo clínico que avaliou a TRC em pacientes com IC moderada a grave (classe funcional III-IV da NYHA) foi o *Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF)*¹⁰. Embora com pequeno número de pacientes (n=41), o PATH-CHF demonstrou que a estimulação cardíaca biventricular ou ventricular esquerda, em comparação com a estimulação ventricular direita, resulta em benefício hemodinâmico agudo e melhora da classe funcional da NYHA em curto prazo (p=0,02)¹¹. Esse estudo pioneiro abriu as portas para o surgimento de novos ensaios clínicos envolvendo maior número de pacientes e seguimento mais prolongado.

O estudo *Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC)* avaliou a segurança e a eficácia da TRC em dois grupos de pacientes com IC avançada: com ritmo sinusal (RS) e com fibrilação atrial (FA). O grupo de pacientes com RS foi alocado no estudo MUSTIC-SR¹², que incluiu 58 pacientes com IC classe funcional III e QRS >150 ms. Foram randomizados em três meses de estimulação biventricular ou sem estimulação, seguidos por um período de três meses de *crossover* e programação final aos seis meses, de acordo com a preferência do paciente. O grupo de pacientes com FA foi alocado no estudo MUSTIC-AF¹³.

Os 43 pacientes foram randomizados para um estudo com *crossover* de três meses de estimulação biventricular *versus* três meses de estimulação ventricular direita. A capacidade física (distância caminhada de seis minutos) melhorou significativamente tanto no grupo com RS (p<0,001) quanto no com FA (p=0,004). Também foi observado ganho significativo na qualidade de vida e na classe funcional da NYHA nos dois grupos.

Todos os pacientes do MUSTIC-SR¹² e a maioria dos vinculados ao MUSTIC-AF¹³ preferiram a estimulação biventricular. Ambos os grupos tiveram menores taxas de hospitalização com estimulação biventricular durante o período de seguimento de 12 meses. Esse foi o primeiro estudo randomizado que encontrou resultados favoráveis em um ano com a TRC. A mortalidade não foi avaliada.

O *Multicenter InSync Randomized Evaluation (MIRACLE)*¹⁴ foi o primeiro estudo clínico prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado, que avaliou a TRC por meio da estimulação biventricular átrio-sincronizada. Incluiu 453

pacientes com IC classes funcionais III-IV da NYHA, QRS >130 ms e RS. Os objetivos primários foram avaliar a qualidade de vida, a classe funcional e a distância caminhada em seis minutos. Os pacientes foram randomizados para seis meses de estimulação biventricular com terapêutica medicamentosa otimizada (TMO) para IC ou no grupo controle, com TMO, porém sem estimulação cardíaca.

Pacientes com TRC tiveram melhora da distância caminhada em seis minutos ($p=0,003$), da classe funcional da NYHA e da qualidade de vida quando comparados aos do grupo controle ($p<0,001$). Aqueles com TRC também tiveram melhora significativa em seu pico de consumo de oxigênio, na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e na duração do exercício. O grupo com TRC apresentou menos hospitalizações por IC que o grupo controle ($p=0,02$) e menor necessidade de medicação intravenosa para tratar a IC descompensada ($p<0,004$). Embora tenha demonstrado redução significativa da morbidade, esse estudo não avaliou a mortalidade isoladamente. A frequência de sucesso no implante de TRC foi de 92%.

O estudo *Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD)*¹⁵ foi desenhado para ser similar ao MIRACLE¹⁴, com o requisito adicional da associação de CDI em um grupo de pacientes. Trata-se de um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado, com a intenção de avaliar a segurança e a eficácia de uma combinação de CDI e TRC em pacientes com IC sistólica crônica (FEVE $\leq 35\%$), classe funcional III-IV da NYHA, duração de QRS ≥ 130 ms e indicação para implantação de CDI. Seus objetivos assemelham-se aos do MIRACLE, porém incluem avaliação da resposta clínica composta por meio de um escore e das funções dos CDI.

Dos 369 pacientes, 182 eram controles (CDI ativado e TRC desativado) e 187 tiveram TRC e CDI ativados. Não foi observada pró-arritmia e a capacidade de reversão das arritmias não foi prejudicada. No MIRACLE-ICD a magnitude da melhora da IC foi semelhante à do MIRACLE, sugerindo que pacientes com IC e indicação de CDI obtêm benefícios da TRC da mesma forma que os sem indicação de CDI. Com base nesses dados, a

Quadro 1 – Principais estudos em TRC e critérios de inclusão.

Estudo	Nº de pacientes	Classe NYHA	QRS (ms)	FEVE (%)	RS/FA	CDI?
PATH-CHF	41	III,IV	≥ 120	$< 35\%$	RS	Não
MUSTIC-SR	58	III	> 150	$< 35\%$	RS	Não
MUSTIC-AF	43	III	> 200	$< 35\%$	FA	Não
MIRACLE	524	III,IV	≥ 130	$\leq 35\%$	RS	Sim
MIRACLE-ICD	369	III,IV	≥ 130	$\leq 35\%$	RS	Sim
MOMIJI	80	III,IV	≥ 130	$\leq 35\%$	RS	Sim
CONTAK-CD	581	III,IV	≥ 120	$\leq 35\%$	RS	Sim
COMPANION	1520	III,IV	≥ 120	$\leq 35\%$	RS	Não
CARE-HF	813	III,IV	≥ 120	$\leq 35\%$	RS	Não
RESPOND	60	III,IV	< 120	$\leq 35\%$	RS	Não
RethinQ	172	III	< 130	$\leq 35\%$	RS	Sim
SPARE	126	II,III,IV	> 120	$\leq 35\%$	RS/FA	Sim/Não
CARIBE-HF	106	III,IV	≥ 120	$\leq 35\%$	RS	Não
B-LEFT HF	176	III,IV	≥ 130	$\leq 35\%$	RS	Sim
COMBAT	60	II,III,IV	—	$\leq 40\%$	Brad†	Não
TRUST CRT	100	III,IV	≥ 120	$\leq 35\%$	RS	Sim
MIRACLE-ICD II	186	II	≥ 130	$\leq 35\%$	RS	Sim
REVERSE	610	I,II	≥ 120	$\leq 40\%$	RS	Sim/Não
MADIT-CRT	1820	I,II	≥ 130	$\leq 30\%$	RS	Sim
RAFT	1798	II,III	≥ 120 ou $\geq 200^*$	$\leq 30\%$	RS/FA	Sim
PROSPECT	426	III,IV	≥ 130	$\leq 35\%$	RS	Sim/Não
LODO-CRT	221	III,IV	≥ 120	$\leq 35\%$	RS	Não

BAV: bloqueio atrioventricular; Brad: bradiarritmia; FA: fibrilação atrial; RS: ritmo sinusal.
 *Duração do QRS para os pacientes com FA.
 †Bradiarritmia secundária a bloqueio atrioventricular.

Quadro 2 – Objetivos primários, secundários e tempo de seguimento dos principais estudos em TRC.

Estudo	Objetivos primários	Objetivos secundários	Seguimento
PATH-CHF	pVO ₂ , TC6M	NYHA, QV	12 meses
MUSTIC-SR	TC6M	QV, pVO ₂ , HCE*	6 meses
MUSTIC-AF	TC6M	QV, pVO ₂ , HCE*	6 meses
MIRACLE	NYHA, QV, TC6M	pVO ₂ , Eco	6 meses
MIRACLE-ICD	NYHA, QV, TC6M	pVO ₂ , Eco, RCC†	6 meses
MOMIJI	NYHA, QV, TC6M	pVO ₂ , Eco, RCC†	6 meses
CONTAK-CD	MTC, HCE*	pVO ₂ , NYHA, QV, TC6M, Eco	6 meses
COMPANION	MTC, HTC	MCE *, HCE*	15 meses
CARE-HF	MTC, HCE*	MCE*	29 meses
RESPOND	TC6M	QV, NYHA, Eco	6 meses
RethinQ	pVO ₂	QV, NYHA, TC6M, Eco	6 meses
SPARE	QV, TC6M, Eco	MCE*	12 meses
CARIBE-HF	Dosagem carvedilol	NYHA, QV, Eco, HTC	7 anos
B-LEFT HF	NYHA, FEVE, SLC	TC6M, QV, Eco	6 meses
COMBAT	QV, NYHA	Eco, TC6M	11 meses
TRUST CRT	QV, SLC, FEVE, pVO ₂ , TC6M	ENF, MCE	Em andamento
MIRACLE-ICD II	pVO ₂	NYHA, QV, TC6M, Eco	6 meses
REVERSE	RCC†	VSVFE	12/24 meses‡
MADIT-CRT	MTC, ENF	Eco	2,4 anos
RAFT	MTC, HCE*	MCE*	40 meses
PROSPECT	PEPR	RCC†, Eco	6 meses
LODO-CRT	RCVE	Eco, RCC†	12 meses

Eco: critérios ecocardiográficos; ENF: eventos cardiovasculares não fatais; HCE: hospitalizações por causas específicas; HTC: hospitalizações por todas as causas; MCE: mortalidade por causas específicas; MTC: mortalidade por todas as causas; NYHA: classe funcional da NYHA; PEPR: parâmetros ecocardiográficos preditores de resposta à TRC; pVO₂: pico de consumo de oxigênio; QV: qualidade de vida; RCC: resposta clínica composta; RCVE: reserva cardíaca do ventrículo esquerdo; SLC: sobrevida livre de complicações; TC6M: teste de caminhada em 6 minutos; VSVFE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

† A resposta clínica composta variou entre os diferentes estudos, mas em geral avaliou a QC, a capacidade de exercício, a classe funcional, a necessidade de hospitalizações, a refratariedade ao tratamento empregado e a mortalidade geral. A avaliação foi realizada através de escores previamente estabelecidos.

‡ Foram 12 meses de seguimento para a coorte americana e 24 meses de seguimento para coorte europeia. Após esse período, alguns pacientes continuaram a ser seguidos por até 5 anos.

*As causas específicas variaram entre os diferentes estudos, mas em geral foram relacionadas a eventos cardiovasculares maiores, IC descompensada e IC refratária.

Food and Drug Administration (FDA) aprovou o aparelho InSync ICD® em junho de 2002.

O *MIRACLE-ICD outcome measured in Japanese indication* (MOMIJI)¹⁶ foi um estudo desenhado de modo similar ao MIRACLE-ICD¹⁵ e que objetivava avaliar a eficácia da associação TRC e CDI em uma população japonesa. Assim como no MIRACLE-ICD, os critérios de inclusão foram IC classe funcional III-IV da NYHA, FEVE $\leq 35\%$, duração de QRS ≥ 130 ms e indicação para implantação de CDI.

Selecionaram-se 80 pacientes, randomizados em dois grupos: controle (CDI ativado e TRC desativado) e TRC (CDI e TRC ativados). Os pacientes foram avaliados no início do estudo e 6 meses após a implantação dos dispositivos em relação à resposta clínica composta (objetivo primário) e aos critérios ecocardiográficos (objetivos secundários). A resposta clínica composta melho-

rou em 68,8%, permaneceu inalterada em 17,5% e piorou em 13,7% dos submetidos à TRC. Comparados aos do MIRACLE-ICD (62,0% de melhora, 13,4% inalterado e 24,6% de piora clínica), os resultados evidenciam que a associação TRC e CDI também apresentou grandes benefícios em uma população japonesa.

O estudo CONTAK-CD¹⁷ também foi randomizado, controlado, duplo-cego e comparou a TRC ativa associada ao uso de CDI. O estudo contou com 581 pacientes com classes funcionais III-IV da NYHA, duração do QRS ≥ 120 ms e RS. O consumo máximo de oxigênio, a distância caminhada em seis minutos, a qualidade de vida e a classe funcional da NYHA melhoraram significativamente no grupo com TRC ativa e CDI, em comparação ao grupo com CDI isolado. A melhora observada no consumo máximo de oxigênio foi semelhante à observada no estudo

MIRACLE ($p < 0,001$). Houve também redução nas dimensões sistólica e diastólica finais do ventrículo esquerdo em pacientes randomizados para o grupo TRC ativa ($p = 0,02$). Com o resultado desse estudo, a FDA aprovou o aparelho CONTAK[®] CD em maio de 2002.

O *Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillator in Heart Failure* (COMPANION)¹⁸ foi um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado e controlado para avaliar os efeitos da TRC na mortalidade e na hospitalização por todas as causas. Pacientes com miocardiopatias de etiologias isquêmica e não isquêmica, classes funcionais III-IV da NYHA, sob TMO e sem indicação para prevenção secundária para implante de CDI (sem história familiar de morte súbita cardíaca, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular) foram randomizados em três grupos. O grupo controle ($n = 308$) recebeu TMO somente; o segundo grupo ($n = 617$), TMO e TRC; e o terceiro ($n = 595$), TMO, TRC e CDI. A mortalidade e a taxa de hospitalização por todas as causas reduziram-se significativamente no segundo ($p = 0,008$) e no terceiro grupos ($p = 0,007$). A mortalidade por todas as causas foi reduzida em 36% no grupo três ($p < 0,003$) em relação ao grupo controle.

O COMPANION confirmou os resultados de estudos prévios, apresentando o benefício da TRC na IC avançada, com melhora dos sintomas, da capacidade funcional e redução da morbidade⁹. O estudo demonstrou pela primeira vez a redução da mortalidade em decorrência da associação TRC e CDI.

O *Cardiac Resynchronization - Heart Failure* (CARE-HF)¹⁹ foi um estudo randomizado, controlado e não cego que avaliou os efeitos da TRC sem CDI em pacientes com IC classes funcionais III-IV da NYHA. Desenhado para avaliar a mortalidade, foi o primeiro estudo de TRC que incorporou critérios ecocardiográficos de dissincronia ventricular na inclusão de pacientes.

Foram incluídos pacientes com QRS ≥ 150 ms ou com QRS entre 120 e 150 ms e evidência ecocardiográfica de dissincronia ventricular esquerda. Comparou pacientes com TMO ($n = 404$) e pacientes com TMO e TRC, sem CDI ($n = 409$). O seguimento médio foi de 29,4 meses. O objetivo primário, de avaliar a mortalidade por qualquer causa ou a hospitalização por eventos cardíacos maiores, foi significativamente menor (37%) no grupo com TRC ($p < 0,001$) comparado ao grupo controle. O objetivo secundário, a avaliação da mortalidade por todas as causas isoladamente, que também foi significativamente reduzida no grupo TRC em relação ao grupo controle ($p < 0,002$).

O CARE-HF também demonstrou redução significativa da mortalidade por todas as causas combinadas com a hospitalização por IC (46%) e hospitalização por IC isoladamente (52%). Aos 18 meses notaram-se evidências ecocardiográficas de remodelamento reverso com melhora da FEVE, regurgitação mitral e volumes diastólicos finais do ventrículo esquerdo. Portanto, o CARE-HF demonstrou os benefícios da TRC sem o uso de CDI na sobrevida de pacientes com IC avançada.

O estudo *Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and normal QRS duration* (RESPOND)²⁰ objetivou avaliar a resposta clínica à TRC em pacientes com IC e QRS de duração normal. Incluiu 60 pacientes com IC classe funcional III-IV, FEVE $< 35\%$ e QRS < 120 ms randomizados em dois grupos. O grupo controle ($n = 31$) recebeu apenas a TMO, enquanto o grupo TRC ($n = 29$), TRC e TMO. Os pacientes foram seguidos por 6 meses e avaliados em relação à distância caminhada em 6 minutos (desfecho primário), qualidade de vida, parâmetros ecocardiográficos e resposta clínica composta (desfechos secundários).

Observou-se que a capacidade de exercício, determinada pelo teste de caminhada de 6 minutos, foi significativamente superior no grupo TRC em relação ao grupo controle ($p < 0,0001$). Os pacientes do grupo TRC também apresentaram melhora significativa de qualidade de vida ($p = 0,02$), classe funcional ($p < 0,0001$) e FEVE ($p = 0,004$). Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em relação à mortalidade total ou cardiovascular, mas o risco de mortalidade por falência cardíaca foi significativamente reduzido no grupo TRC ($p = 0,0447$).

O *Resynchronization therapy in narrow QRS* (RethinQ)²¹ foi um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado que buscou avaliar a TRC em pacientes portadores de IC com QRS estreito e evidência ecocardiográfica de dissincronia. Os critérios de inclusão foram IC classe funcional III da NYHA, FEVE $\leq 35\%$, QRS < 130 ms, dissincronia ventricular mecânica ao ecocardiograma e indicação para implante de CDI. Os pacientes ($n = 172$) foram randomizados em dois grupos: controle (CDI ativado e TRC desativado) e TRC (CDI e TRC ativados). O tempo de seguimento foi de 6 meses e ao final desse período avaliou-se o consumo máximo de oxigênio (desfecho primário), a qualidade de vida, a classe funcional da NYHA, a distância caminhada em 6 minutos, a FEVE e outros critérios ecocardiográficos (desfechos secundários).

Após 6 meses, os grupos controle e TRC não diferiram significativamente na proporção de pa-

cientes que alcançaram o desfecho primário (46% e 41% respectivamente). Em um subgrupo com QRS ≤ 120 ms, o consumo máximo de oxigênio aumentou significativamente no grupo TRC ($p=0,02$), mas permaneceu inalterado no subgrupo com QRS >120 ms ($p=0,45$). Não houve diferenças significativas nos escores de qualidade de vida ($p=0,91$), distância caminhada em 6 minutos ($p=0,23$), FEVE ($p=0,83$) e demais critérios ecocardiográficos.

Os autores concluíram que a TRC não melhorou o consumo máximo de oxigênio na IC classe funcional III e QRS ≤ 120 ms, fornecendo evidências de que pacientes com IC e QRS estreito podem não se beneficiar da TRC.

O *Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization (SPARE)*²² foi um estudo multicêntrico que comparou a eficácia da TRC em pacientes com RS e com FA. O grupo RS era constituído por 344 pacientes com IC classe funcional \geq III sob TMO, FEVE $\leq 35\%$ e QRS >120 ms ou IC classe funcional \geq II, FEVE $\geq 35\%$ e que usavam previamente marcapasso ou CDI. O grupo FA contava com 126 pacientes apresentando arritmia por um período mínimo de 3 meses, que foram ou não submetidos à ablação da junção atrioventricular. Implantou-se um dispositivo de TRC em todos e realizou-se seguimento por 12 meses.

Os objetivos primários do estudo foram avaliar a capacidade funcional, a qualidade de vida e o remodelamento reverso cardíaco. Os objetivos secundários foram avaliar a taxa de mortalidade entre os dois grupos e comparar a eficácia da TRC em pacientes com FA submetidos ou não à ablação da junção atrioventricular.

Ao final do período de seguimento, não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação a qualidade de vida, capacidade funcional e remodelamento reverso do ventrículo esquerdo. Em relação à taxa de mortalidade, a taxa por IC refratária foi maior no grupo FA em relação ao grupo RS ($p<0,001$). Além disso, a FA foi considerada um fator preditivo independente para mortalidade por IC. Não houve diferenças significativas na resposta à TRC entre os pacientes com FA submetidos ou não à ablação da junção AV. Os autores concluíram que a eficácia da TRC é semelhante em pacientes com RS e FA, mas que a FA é considerada fator de risco independente para mortalidade por IC.

O *Cardiac resynchronization in combination with beta blocker treatment in advanced chronic heart failure (CARIBE-HF)*²³ foi um estudo prospectivo e observacional desenhado para investigar o papel da TRC na implantação da TMO

com carvedilol em pacientes com IC avançada. Foram incluídos 106 pacientes com IC classes III-IV da NYHA, FEVE $\leq 35\%$ e QRS ≥ 120 ms. Na fase 1, os pacientes receberam TMO com dose máxima tolerada de carvedilol. Ao final dessa fase, implantou-se um dispositivo de TRC nos que permaneceram com FEVE $\leq 35\%$, QRS ≥ 120 ms e classe funcional III-IV. Os pacientes foram seguidos por 7 anos e avaliados em relação à tolerância ao carvedilol, parâmetros ecocardiográficos e resposta clínica.

Ao final da fase 1 notou-se que a dose máxima tolerada de carvedilol no grupo TRC foi significativamente inferior ao grupo sem TRC ($19,0 \pm 17,8$ mg e $32,7 \pm 19,1$ mg, respectivamente). Ao final da fase 2, o grupo TRC apresentou melhora significativa na tolerância ao carvedilol em relação ao grupo sem TRC ($+20,0 \pm 19,8$ mg e $-0,3 \pm 20,5$ mg, respectivamente). Os pacientes do grupo TRC também apresentaram melhora significativa da classe funcional ($p=0,011$) e da FEVE ($p=0,018$). O estudo concluiu que a TRC é eficaz ao permitir que a dose alvo do carvedilol seja atingida.

O *Biventricular vs. Left univentricular pacing in heart failure (B-LEFT HF)*²⁴ foi um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado e duplo-cego desenhado para comparar a TRC com a estimulação biventricular ou ventricular esquerda. Incluiu 176 pacientes com IC classe funcional III-IV da NYHA, FEVE $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 ms, volume sistólico final do VE ≥ 55 mm e indicação para implante de CDI. Implantou-se um resincronizador cardíaco associado a desfibrilador (TRC-D) e posteriormente os pacientes foram randomizados para receber estimulação biventricular ($n=90$) ou ventricular esquerda ($n=86$).

Os objetivos primários foram a redução ≥ 1 ponto da classe funcional da NYHA, redução ≥ 5 mm do diâmetro sistólico final do VE e sobrevida livre de complicações após 6 meses de seguimento. Os objetivos secundários avaliaram distância caminhada em 6 minutos, qualidade de vida, FEVE e redução $\geq 10\%$ do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VE).

Ao final do período de seguimento, não houve diferenças significativas entre as duas modalidades de estimulação cardíaca no que se refere aos parâmetros clínicos ($p=0,28$) e ecocardiográficos ($p=0,23$). As duas modalidades terapêuticas promoveram melhora de qualidade de vida, classe funcional, FEVE e tempo livre de complicações. Os autores do B-LEFT HF concluíram que a estimulação ventricular esquerda também pode ser considerada uma opção para a TRC.

O *Conventional versus Multisite pacing for Bradycardia Therapy* (COMBAT)²⁵ foi um estudo brasileiro, prospectivo, multicêntrico, randomizado, com *crossover* e cego, cujo objetivo foi comparar a TRC atrioventricular (TABiV) com a estimulação atrioventricular convencional (TAVC) em pacientes com IC e indicação de marcapasso por bradiarritmias. Incluiu 60 pacientes com IC classe funcional II-IV, FEVE $\leq 40\%$, bloqueio atrioventricular e indicação para implante de marcapasso. Todos os pacientes realizaram implante de um sistema atrioventricular e, em seguida, foram randomizados para receber sucessivamente (Grupo A) TAVC-TABiV-TAVC e (Grupo B) TABiV-TAVC-TABiV com avaliação ao final de cada período cruzado de três meses.

Os objetivos primários foram avaliação da qualidade de vida e da classe funcional da NYHA. Os objetivos secundários incluíram os parâmetros ecocardiográficos, teste de caminhada de 6 minutos e consumo máximo de oxigênio. Após o período de seguimento (média de 10,7 meses) houve melhora significativa da classe funcional ($p < 0,01$) e da qualidade de vida ($p < 0,001$) proporcionados pela TABiV. Também se observou aumento significativo da FEVE ($p < 0,01$). Não houve diferenças na capacidade de exercício entre as duas modalidades terapêuticas.

O *Triple-Site versus Standard Cardiac Resynchronization Therapy Study* (TRUST CRT)²⁶ foi um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado, desenhado para testar a hipótese de que a TRC com estimulação tripla (dois eletrodos no VE e um eletrodo no ventrículo direito) é mais efetiva que a TRC com estimulação padrão (um eletrodo em cada ventrículo). O estudo incluiu 100 pacientes com IC classe funcional III-IV sob TMO, FEVE $\leq 35\%$, QRS ≥ 120 ms e RS, que foram randomizados em dois grupos: um recebeu TRC com triplo sítio de estimulação e o outro, TRC com estimulação padrão. Em ambos os grupos o ressincronizador estava associado a um CDI. Os autores reportam que o procedimento de implantação do ressincronizador com três eletrodos é significativamente mais demorado que o método convencional ($p < 0,001$) e que expõe o paciente a maior taxa de radiação. No entanto, a taxa de sucesso do procedimento é semelhante à técnica convencional.

Embora o estudo ainda esteja em andamento, após um ano de seguimento houve melhora funcional mais significativa no grupo TRC com triplo sítio de estimulação em relação à TRC padrão ($p < 0,05$). A incidência de eventos graves relacionados à TRC e a mortalidade acumulada em um ano assemelhou-se entre os dois grupos²⁷.

TRC na IC leve a moderada

O *Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation II* (MIRACLE-ICD II)²⁸ foi o primeiro estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego que avaliou os efeitos da TRC em pacientes com IC leve a moderada. Os critérios de inclusão foram IC classe II da NYHA em tratamento clínico otimizado, FEVE $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 ms e indicação classe I para uso de CDI. Os pacientes ($n=186$) foram randomizados em dois grupos: controle (TMO e CDI ativo) e grupo TRC (TMO, CDI e TRC ativos). Foram avaliadas a qualidade de vida, a classe funcional da NYHA, o consumo máximo de oxigênio, a distância caminhada em 6 minutos, a FEVE e os volumes do VE.

Após seis meses, os pacientes submetidos à TRC apresentaram melhora significativa da FEVE ($p=0,02$) e dos índices de remodelamento ventricular, especificamente os volumes sistólico ($p=0,04$) e diastólico ($p=0,01$) do VE. A TRC também resultou em melhoria da classe funcional da NYHA ($p=0,05$). No entanto, não houve diferenças estatísticas em relação à qualidade de vida, à distância caminhada em seis minutos e ao consumo máximo de oxigênio.

Dessa forma, MIRACLE-ICD II demonstrou que, em pacientes com sintomas leves de IC e em tratamento clínico otimizado, a TRC não alterou a capacidade de exercício, mas resultou em melhora significativa da estrutura e da função cardíacas após seis meses.

O *The Resynchronization Reverse Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction* (REVERSE)²⁹ foi um estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego desenhado para estabelecer se a TRC combinada com o TMO é capaz de atenuar a progressão da IC, em comparação com a TMO. Os critérios de inclusão foram IC classe I-II da NYHA, QRS ≥ 120 ms, FEVE $\leq 40\%$ e diâmetro final do VE ≥ 55 ms.

Todos os pacientes ($n=610$) foram submetidos ao implante de um dispositivo de ressincronização cardíaca (com ou sem CDI associado), que permaneceu ligado no grupo TRC e desligado no grupo controle. Após 12 meses de seguimento, observou-se que a TRC em combinação com a TMO reduziu os riscos de hospitalização pela IC ($p=0,03$) e melhorou o volume final do VE ($p < 0,001$). Ao final de 24 meses observou-se que a piora clínica da IC foi significativamente menor no grupo com TRC ativa, em relação ao grupo controle ($p=0,01$). Associado a isso, o volume sistólico final do VE também foi menor no grupo TRC ($p < 0,0001$) e o tempo para a primeira internação hospitalar ou morte foi significativamente retardado pelo uso da TRC ($p=0,003$).

Após os períodos de randomização, os 419 pacientes que haviam recebido TRC ativa continuaram sendo acompanhados por até 5 anos. Ao final desse período, observou-se que a taxa de progressão da IC foi significativamente retardada pelo uso da TRC, com melhora da capacidade de exercício, avaliada pelo aumento da distância caminhada em 6 minutos. A melhora dos parâmetros cardíacos permaneceu consistente, com otimização da FEVE ($p < 0,0001$) e do volume sistólico final do VE ($p = 0,001$). A presença ou ausência do CDI não teve influência estatística sobre os efeitos benéficos observados.

O estudo *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT)*³⁰ foi desenhado para determinar se a associação entre TRC e CDI (TRC-D) reduziria o risco de morte ou de eventos não fatais relacionados à IC, em relação ao CDI isoladamente. Foram avaliados 1.820 pacientes com cardiomiopatia isquêmica ou não isquêmica, sendo elegíveis os pacientes com IC classes I-II da NYHA, FEVE $\leq 30\%$, QRS ≥ 130 ms e RS. Esses foram randomizados para receber TRC-D (1.089 pacientes) ou apenas o CDI (731 pacientes) e o seguimento médio foi de 2,4 anos. Os desfechos primários (a mortalidade por todas as causas e os eventos não fatais relacionados à IC) foram significativamente reduzidos no grupo TRC-D, em relação ao grupo com CDI isolado ($p = 0,001$). Os benefícios não diferiram significativamente entre os pacientes com miocardiopatia isquêmica e não isquêmica. A superioridade da TRC foi impulsionada por uma redução de 41% no risco de eventos de IC ($p = 0,01$), o que ficou mais evidente em um subgrupo pré-especificado de doentes com duração do QRS ≥ 150 ms ($p = 0,001$).

Dentre os desfechos secundários, observou-se que a TRC foi associada à redução significativa dos volumes do VE, melhora na FEVE e no remodelamento reverso do VE. A colocação do CDI melhorou a sobrevida ao reduzir o risco de morte súbita. No entanto, não diminuiu a recorrência da IC quando comparada à associação TRC-D, e esta, além da redução de morte súbita na mesma proporção do CDI, mostrou-se uma terapia adjuvante eficaz em reduzir a IC de etiologias isquêmica e não isquêmica³¹.

O *Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT)*³² foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado, desenhado para avaliar o efeito da TRC em pacientes com IC classe funcional II-III, FEVE $\leq 30\%$ e QRS ≥ 120 ms ou ≥ 200 ms (se ritmo de marcapasso). Os pacientes ($n = 1798$) foram dividi-

dos em dois grupos e um foi submetido à associação TRC e CDI, enquanto outro recebeu apenas o CDI. Incluíram-se pacientes com miocardiopatia isquêmica e não isquêmica e todos passaram a receber TMO. O tempo de seguimento foi de 40 meses. O objetivo primário foi verificar se a associação TRC-D traria impacto na sobrevida geral ou na hospitalização por IC. Os objetivos secundários foram analisar a mortalidade geral, a mortalidade cardíaca e a hospitalização por IC isoladamente.

Houve redução relativa de óbitos de 25% no grupo TRC-D quando comparado ao grupo CDI isolado ($p < 0,001$), além de redução de 27% na combinação de mortalidade e hospitalização por IC ($p < 0,001$). A taxa de mortalidade por causa cardíaca e a taxa de complicações também se reduziram significativamente no grupo TRC-D.

Um subgrupo do RAFT foi composto por 229 pacientes portadores de FA ou *flutter* atrial, mas com frequência cardíaca controlada (≤ 60 bpm em repouso e ≤ 90 bpm no teste de caminhada de 6 minutos). Uma análise mais profunda desse grupo demonstrou que tais pacientes responderam favoravelmente à associação TRC-D e não houve diferenças significativas em relação aos pacientes com RS³³.

O desafio dos pacientes não respondedores à TRC

Os estudos têm demonstrado que até 50% dos pacientes submetidos à TRC evoluem como não respondedores a essa modalidade terapêutica e sua identificação continua sendo uma tarefa desafiadora³⁴.

Nesse contexto, o *Predictors of Response to CRT trial (PROSPECT)*³⁶ foi o primeiro grande estudo prospectivo e multicêntrico desenhado para determinar se os parâmetros ecocardiográficos são capazes de prever a resposta clínica dos pacientes com IC à TRC. Foram selecionados 426 pacientes com IC sintomática classes III-IV da NYHA, FEVE $\leq 35\%$ e QRS ≥ 130 ms, submetidos ao implante de um ressinronizador cardíaco. Foram analisados 12 parâmetros ecocardiográficos de dissincronia (5 medidas pelo Doppler convencional e *M-mode* e 7 medidas pelo Doppler tecidual). O objetivo principal foi avaliar quais desses parâmetros poderiam prever a resposta à TRC, considerando-se como resposta à terapêutica a melhora clínica avaliada por meio de um escore e o remodelamento reverso do VE (redução $\geq 15\%$ do volume sistólico final do VE), em um período de 6 meses.

Pelo critério de avaliação clínica, observou-se que apenas 69% dos pacientes melhoraram. Em relação ao resultado baseado na melhora ecocar-

diográfica, somente 56,3% atingiram o objetivo de redução do volume sistólico final $\geq 15\%$. Os autores do estudo concluíram que os resultados apresentados não foram capazes de alterar a indicação da TRC baseada nos critérios previamente estabelecidos.

O *Efficacy of LOw-dose DObutamine stress-echocardiography to predict cardiac resynchronization therapy response (LODO-CRT)*³⁷ foi um estudo multicêntrico, prospectivo e observacional, desenhado para determinar se a reserva contrátil ventricular esquerda (RCVE) é capaz de prever a resposta clínica e ecocardiográfica à TRC. A RCVE foi definida como aumento da FEVE >5 pontos em um teste de estresse com dobutamina. A resposta clínica foi definida como ausência de eventos cardiovasculares maiores e a resposta ecocardiográfica, como redução no volume sistólico final do VE $>10\%$. Um total de 221 pacientes com IC classe III-IV sob TMO, QRS ≥ 120 ms, dilatação ventricular esquerda e FEVE $\leq 35\%$ foram seguidos por 15 ± 5 meses e avaliados periodicamente. Foram divididos de acordo com a presença ($n=177$) e ausência ($n=44$) de RCVE.

O estudo demonstrou que a porcentagem de respondedores clínicos foi de 88% e 75% nos grupos com e sem RCVE ($p=0,036$), respectivamente. A análise de Kaplan-Meier mostrou melhora significativa da sobrevida cardíaca e das taxas de hospitalização no grupo RCVE. A proporção de respondedores ecocardiográficos foi de 87% e 42% nos grupos com e sem RCVE ($p<0,001$) respectivamente. A presença concomitante de resposta clínica e ecocardiográfica mostrou sensibilidade de 83% e especificidade de 99% na detecção de respondedores. Dessa maneira, os autores concluíram que a presença de RCVE ajuda na previsão da resposta clínica e ecocardiográfica à TRC³⁸.

As evidências atuais indicam que a presença de fibrose miocárdica está associada a pior resposta clínica e funcional à TRC³⁹. Woo *et al.*⁴⁰ demonstraram que pacientes com cardiomiopatias não isquêmicas apresentam remodelamento reverso e aumento da FEVE mais significativos que aqueles com cardiomiopatias isquêmicas. Os autores justificam esses resultados pela menor densidade de tecido cicatricial nas cardiopatias não isquêmicas.

Estudos recentes têm investigado se a quantificação da fibrose miocárdica pode prever a resposta à TRC. A maioria utiliza a ressonância nuclear magnética (RNM) para localizar e quantificar o tecido cicatricial.

Ypenburg *et al.*⁴¹ observaram que pacientes não respondedores à TRC apresentam densidade de fibrose miocárdica significativamente superior aos respondedores ($p<0,01$), sugerindo que

a quantificação do tecido cicatricial pela RNM pode ser usada como fator prognóstico à TRC. Resultados semelhantes foram observados por outros autores^{39,42}.

Taylor *et al.*⁴³ demonstraram que a RNM apresenta sensibilidade de 90% e especificidade de 59% na identificação de portadores de IC avançada e respondedores à TRC ($p<0,01$), sendo um método eficaz na seleção de pacientes para a ressincronização cardíaca.

Outras pesquisas utilizaram técnicas de cintilografia miocárdica para quantificar a fibrose no tecido cardíaco e identificar respondedores à TRC⁴⁴. No entanto, estudos comparativos demonstraram que a RNM é superior à cintilografia na identificação de não respondedores à TRC⁴⁵.

Questões a serem definidas

A TRC surgiu como modalidade terapêutica para pacientes com IC refratária à terapia farmacológica otimizada. Os estudos clínicos pioneiros avaliaram-na somente naqueles com IC avançada. Os resultados foram animadores e a TRC passou a fazer parte das diretrizes para o tratamento da IC moderada a grave⁶.

Surgiu então uma nova incógnita: quais seriam os benefícios da ressincronização cardíaca em pacientes com falência cardíaca discreta? Quatro grandes estudos controlados e randomizados foram realizados e demonstraram que a TRC também é capaz de melhorar a classe funcional, a capacidade de exercício, bem como reduzir a progressão da IC²⁸⁻³². Dessa maneira, as diretrizes atuais já trazem indicações precisas de TRC em pacientes com IC leve a moderada^{7,8}.

As indicações da TRC em pacientes com IC e RS estão bem estabelecidas. No entanto, ainda não existe consenso em relação aos benefícios em pacientes com FA. As evidências existentes derivam principalmente dos estudos MUSTIC-AF e RAFT, que apresentaram resultados comparáveis àqueles obtidos com pacientes com RS. Novas investigações são necessárias para indicar precisamente a TRC nesses aqueles⁸.

A alta prevalência de não respondedores à TRC constitui um problema de ordem clínica e econômica, haja vista que o paciente não se beneficia do tratamento e os custos são elevados^{34,35}. Outra questão a ser definida é a identificação dos não respondedores, o que evitaria gastos desnecessários.

Os estudos sugerem que a associação de parâmetros clínicos, ecocardiográficos e a quantificação da fibrose miocárdica através da RNM podem ser usados como previsores de resposta à TRC. Investigações com maior número de pacientes são necessárias para conclusões mais precisas.

Referências

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8(1):30-41.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2013 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-e245.
3. Rich MW. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. *J Gerontol A* 2001;56(2):88-96.
4. Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet* 2003;362:147-58.
5. Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): Clinical trial, guidelines, and target populations. *Heart Rhythm* 2012;9:S3-S13.
6. Salerno HD, Oliveira JC, Melo CS, Lage JS. Evidências atuais para indicação de cardioversores-desfibriladores implantáveis e resincronizadores cardíacos. In: Melo CS, editor. *Temas de Marcapasso*, 2ª ed. São Paulo: Leitura Médica LTDA; 2011, p 515-31.
7. Bocchi EA, Marcondes-Braga FA, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DA, et al. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(Supl.1):1-33.
8. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2012;33:1787-847.
9. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure: Results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
10. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study. *Am J Cardiol* 2002;39(12):2026-33.
11. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:2993-2001.
12. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) study. *N Engl J Med* 2001;344(12):873-80.
13. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(1):110-18.
14. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio BD, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. Multisite Insync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-53.
15. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
16. Momomura S, Tsutsui H, Sugawara Y, Ito M, Mitsuhashi T, Fukamizu S, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy with an implantable defibrillator in a Japanese population: results of the MIRACLE ICD outcome measured in Japanese indication (MOMIJI) study. *Circ J* 2012;76(8):1911-19.
17. Lozano I, Bocchiardo M, Achtelek M, Gaita F, Trappe HJ, Daoud E, et al. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *PACE* 2000;23(11):1711-12.
18. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Card Fail* 2000;6(3):276-85.
19. Cleland J, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Kaplanberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *Cardiac Resynchronization - Heart Failure (CARE-HF) Study*. *N Engl J Med* 2005;352(15):1539-49.
20. Foley PWX, Patel K, Irwin N, Sanderson JE, Frenneaux MP, Smith REA, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a normal QRS duration: the RESPOND study. *Heart* 2011;97:1041-47.
21. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker II JH, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Narrow QRS (RethinQ) Study*. *N Engl J Med* 2007;357(24):2461-71.
22. Tolosana JM, Madrid AH, Brugada J, Sitges J, Bolao IG, Lozano IF, et al. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol* 2008;102:444-49.
23. Grosu A, Senni M, Iacovoni A, Gori M, Cantù F, Bisetti S, et al. Cardiac resynchronization in combination with beta blocker treatment in advanced chronic heart failure (CARIBE-HF): the results of the CARIBE-HF study. *Acta Cardiol* 2011;66(5):573-80.
24. Boriani G, Kranig W, Donal E, Calo L, Casella M, Declerck N, et al. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: The Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J* 2010;159:1052-58.
25. Martinelli Filho M, Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'Avila A, et al. Conventional versus multisite pacing and bradyarrhythmia therapy: the COMBAT study. *J Card Fail* 2010;16(4):293-300.
26. Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, Pruszkowska-Skrzep P, Pluta S, Sokal A, et al. Triple-site versus standard cardiac resynchronization therapy study (TRUST CRT): clinical rationale, design, and implementation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20(6):658-62.
27. Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, Pruszkowska-Skrzep P, Mazurek M, Jedrzejczyk-Patej E, et al. Implan-

- tion feasibility, procedure-related adverse events and lead performance during 1-year follow-up in patients undergoing triple-site cardiac resynchronization therapy: a substudy of TRUST CRT randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:1228-36.
28. Abraham WT, Young JB, León AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. Multicenter InSync ICD II (MIRACLE ICD II) study. *Circulation* 2004;110(18):2864-68.
29. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkenvenik J, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the Resynchronization reVErses Remodeling in Systolic left ventricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013 [cited 2013 Jun 27]; Available from: URL:<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/05/01/eurheartj.eht160.full.pdf>.
30. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Ester M, Foster E, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial - Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT): Design and Clinical Protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10(Suppl 1):34-43.
31. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial - Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *N Engl J Med* 2009;361(14):1329-38.
32. Tang ASL, Wells G, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild to moderate heart failure. Resynchronization-Defibrillation for ambulatory Heart Failure (RAFT) Trial. *N Engl J Med* 2010;363(25):85-95.
33. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2012;5(5):566-70.
34. Birnie DH, Tang AS. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin cardiol* 2006;21(1):20-26.
35. Fuganti CJ. Como reduzir o número de não respondedores na terapia de ressincronização cardíaca? *Relampa* 2012;25(2):127-33.
36. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008;117:2608-16.
37. Muto C, Gasparini M, Iacopino S, Peraldo C, Curnis A, Sassone B, et al. Stress-Echocardiography to predict Cardiac Resynchronization Therapy Response (LODO-CRT) multicenter prospective study - Design and rationale. *Amm Heart J* 2008;156:656-61.
38. Muto C, Gasparini M, Neja CP, Iacopino S, Davinelli M, Zanon F, et al. Presence of left ventricular contractile reserve predicts midterm response to cardiac resynchronization therapy - Results from the LOW dose DObutamine stress-echo test in Cardiac Resynchronization Therapy (LODO-CRT) trial. *Heart Rhythm* 2010;7(11):1600-05.
39. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:969-76.
40. Woo GW, Petersen-Stejskal S, Johnson JW, Conti JB, Aranda JA Jr, Curtis AB. Ventricular reverse remodeling and 6-month outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the MIRACLE study. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;12:107-13.
41. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, Kaandorp TAM, Roos A, Schalij MJ, et al. Effect of Total Scar Burden on Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging on Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:657-60.
42. Marsan NA, Westenberg JJM, Ypenburg C, Bommel RJB, Roes S, Delgado V, et al. Magnetic resonance imaging and response to cardiac resynchronization therapy: relative merits of left ventricular dyssynchrony and scar tissue. *European Heart Journal* 2009;30:2360-67.
43. Taylor AJ, Elsik M, Broughton A, Cherayath J, Leet A, Wong C, et al. Combined dyssynchrony and scar imaging with cardiac magnetic resonance imaging predicts clinical response and long-term prognosis following cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2010;12(5):708-13.
44. Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, Miske G, Haberman SC, Saba SF, et al. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2011;32:93-103.
45. Yokokawa M, Tada H, Toyama K, Naito S, Oshima S, Taniguchi K. Magnetic resonance imaging is superior to cardiac scintigraphy to identify nonresponders to cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(Suppl.1):S57-62.