

Como reduzir o número de não respondedores na terapia da ressincronização cardíaca?

How to reduce nonresponders in cardiac resynchronization therapy?

¿Cómo reducir el número de no respondedores en la terapia de la resincronización cardíaca?

Claudio José FUGANTI ¹

Relampa 78024-XXX

Resumo: A Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) já foi avaliada em numerosos estudos clínicos randomizados. Comparada à terapia médica otimizada (TMO) isoladamente ou associada ao implante adicional de um cardioversor desfibrilador implantável (CDI) demonstrou alterar de maneira consistente a evolução da insuficiência cardíaca (IC), levando a benefícios clínicos de longo prazo. A despeito do sucesso da TRC e da recente expansão do seu papel no tratamento de pacientes com IC em classes funcionais menos avançadas, a taxa de não resposta situa-se em torno de 30% utilizando-se critérios clínicos e ecocardiográficos. Permanecem ainda limitações inerentes à tecnologia e ao implante do eletrodo no ventrículo esquerdo. Esta revisão abordará os principais fatores determinantes da resposta à TRC, e discutirá as principais estratégias na identificação de fatores da boa e má resposta tanto no pré, trans e pós-operatório com a finalidade de reduzir o índice de não respondedores.

Descritores: Terapia de Ressincronização Cardíaca, Marcapasso Artificial, Insuficiência Cardíaca, Revisão

.....

Abstract: Cardiac resynchronization therapy (CRT) has been evaluated in several randomized clinical trials. Compared to optimized medical therapy (OMT), with or without an implantable cardioverter defibrillator (ICD), it has shown to have a favorable impact on heart failure (HF) outcome, with long term benefits. Despite the CRT success and the recent expansion of its role in the treatment of less symptomatic patients, nonresponders still account for about 30% of patients, with limitations regarding technology and the positioning of leads in the left ventricle. This review will address the main determinants of response to CRT, discussing the best strategies to identify them, before, during and after implant, aiming to reduce the rate of nonresponders.

Keywords: Cardiac Resynchronization Therapy, Pacemaker Cardiac Failure, Review

.....

Resumem: La Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC) ya ha sido evaluada en numerosos estudios clínicos randomizados. Comparada a la terapia médica optimizada (TMO) aisladamente o asociada con el implante adicional de un cardioversor desfibrilador implantable (CDI) ha demostrado alterar de manera consistente la evolución de la insuficiencia cardíaca (IC), brindando beneficios clínicos de largo plazo. A despecho del éxito de la TRC y la reciente expansión de su papel en el tratamiento de pacientes con IC en clases funcionales menos avanzadas, la tasa de no respuesta está ubicada en un

¹ - Especialista em Estimulação Cardíaca Artificial (Cardiologista/ Professor). Setor de Marcapasso, Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, Universidade Estadual de Londrina.

Correspondência: Claudio José Fuganti. Rua Senador Souza Naves, 738. CEP: 86010160. Londrina - PR. Brasil.
E-mail: cjfuganti@gmail.com

Este artigo foi submetido 05/2012 e publicado em 09/2012.

30% utilizándose criterios clínicos y ecocardiográficos. Permanecen todavía limitaciones inherentes a la tecnología y el implante del electrodo en el ventrículo izquierdo. Esta revisión abordará los principales factores determinantes de la respuesta a la TRC y discutirá las principales estrategias en la identificación de factores de la buena y mala respuesta tanto en el pre como en el trans y post-operatorio a fin de reducir el índice de no respondedores.

Descriptor: Terapia de Resincronización Cardíaca, Marcapasos Artificial, Insuficiencia Cardíaca, Revisión

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema de saúde pública de grande magnitude no mundo, atingindo 1 a 2% da população mundial. Trata-se de uma condição clínica em crescimento contínuo, que acarreta consequências importantes para a sociedade, em razão de alta morbidade, mortalidade e custos¹.

Os gastos com IC consomem 1 a 2% do total de recursos despendidos pelo sistema de saúde e os custos das hospitalizações representam 60 a 70% das despesas do sistema de saúde^{1,2}. No contexto de novas terapias capazes retardar ou mesmo reverter a progressão da doença e consequentemente reduzir as hospitalizações e reduzir os gastos globais com os portadores de IC, destaca-se a Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC).

Inicialmente, a ressincronização foi indicada para portadores de IC com baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), classe funcional III-IV (NYHA) e QRS largo (duração \geq 120-130 ms). Sua finalidade é corrigir os distúrbios provocados pela dissincronia ventricular³. Já foi avaliada em numerosos estudos clínicos randomizados que compararam a terapia médica otimizada (TMO) isolada, associada ou não à TRC, com ou sem o implante adicional de um cardioversor desfibrilador implantável (CDI)^{4,5}.

Em diferentes estudos, a TRC demonstrou alterar de maneira consistente a evolução da insuficiência cardíaca, exercendo seus efeitos fisiológicos por meio do remodelamento reverso positivo, com redução dos volumes ventriculares e melhora da fração de ejeção do VE. Promove benefícios clínicos em longo prazo, que incluem melhora da qualidade de vida e da capacidade funcional, com redução concomitante das hospitalizações por insuficiência cardíaca e da mortalidade total. Recentemente, verificou-se que o papel benéfico da TRC-D (em relação remodelamento reverso positivo, diminuição dos eventos combinados mortalidade e hospitalizações) também se estende aos pacientes com IC em classes funcionais menos avançadas⁶.

A despeito do sucesso da TRC e da recente expansão de seu papel no tratamento de pacien-

tes com IC, a taxa de ausência de resposta em portadores de IC, com classe funcional III-IV da NYHA, situa-se em torno de 30%^{7,8}, na avaliação por critérios clínicos e ecocardiográficos. Ademais, ainda persistem limitações inerentes à tecnologia e às dificuldades para implantar o eletrodo no ventrículo esquerdo.

Esta revisão aborda os principais determinantes dos resultados da TRC e discute estratégias para identificar fatores associados às respostas, adequadas ou não, nos períodos pré, trans e pós-operatório, com a finalidade de reduzir o índice de não respondedores.

Definição da resposta à TRC

A literatura destaca que o problema inicial é definir o que é uma boa resposta à TRC. Fornawalt et al.⁹ observaram que, nas 26 publicações mais relevantes da literatura que avaliavam a resposta à TRC, foram utilizadas 17 variáveis, tanto clínicas como ecocardiográficas, isoladas ou combinadas, todas elas com baixo coeficiente de correlação.

Em geral, os estudos relacionam como medidas clínicas a classe funcional da NYHA, o teste de caminhada de 6 minutos, o pico de consumo de O₂ e os escores de qualidade de vida, todas sujeitas ao efeito placebo. No estudo MIRACLE¹⁰, 39% dos controles e 67% do grupo em tratamento foram considerados bons respondedores.

Entre as medidas ecocardiográficas mais utilizadas estão a melhora da FEVE, a redução nos volumes sistólicos e diastólicos finais e a diminuição da insuficiência mitral. Entretanto, essas medidas apresentam variabilidade elevada, reprodutibilidade baixa e poder preditivo limitado na prática clínica¹¹.

São considerados não respondedores os pacientes que, ao final de seis meses de acompanhamento, não apresentam melhora dos parâmetros clínicos (classe funcional e escores de qualidade de vida) e ecocardiográficos (melhora da FEVE e remodelamento reverso)^{9,11,12}.

Fatores envolvidos na resposta à TRC

Alguns ensaios clínicos têm procurado identificar fatores associados à resposta TRC nos pe-

ríodos pré, trans e pós-operatório, com a finalidade de reduzir o índice de não respondedores. Entretanto, o substrato é complexo e múltiplos fatores influenciam a resposta final à TRC, entre eles: estágio e etiologia da IC, sexo, presença e localização de cicatrizes teciduais, presença de dissincronia elétrica e mecânica, grau de regurgitação mitral, comorbidades (anemia, insuficiência renal crônica-IRC, doença pulmonar obstrutiva crônica-DPOC etc), morfologia e duração do QRS, viabilidade miocárdica e uso correto de medicações¹³. Serão abordados a seguir os principais fatores envolvidos na resposta à TRC nos períodos pré, trans e pós-operatório.

Pré-operatório

A escolha correta do paciente é essencial para o sucesso de qualquer procedimento cirúrgico, e não é diferente com a TRC. Deve-se inicialmente avaliar se o paciente enquadra-se nas indicações de diretrizes para o procedimento. Em caso positivo, é necessário pesquisar a presença de critérios já conhecidos que afetam negativamente a resposta à TRC e que podem inviabilizar o sucesso da resposta à cirurgia.

Deve-se inicialmente procurar por anormalidades na ativação elétrica do coração, como bloqueio do ramo esquerdo ou QRS com duração ≥ 120 -130 ms. Embora a escolha dos pacientes apenas pela duração e a morfologia do QRS possa receber críticas, foi o critério isolado utilizado como marcador de dissincronia elétrica e mecânica nos principais estudos randomizados na estratificação dos pacientes candidatos à TRC¹⁴. Porém, nem sempre o atraso elétrico traduz-se em atraso mecânico, havendo casos de pacientes com QRS largo sem dissincronia mecânica e outros com QRS estreito e dissincronia considerável¹⁵.

Outros trabalhos tem realçado a importância da dissincronia mecânica como o maior determinante da falência cardíaca progressiva e prognosticador de resposta da TRC. Assim, passou-se a utilizar medidas ecocardiográficas de dissincronia mecânica como estratificadoras da resposta, e apesar de resultados promissores em estudos pequenos e não randomizados, não foi possível prever de modo convincente a resposta à TRC em estudos randomizados.

O RethinQ, que avaliou pacientes com QRS estreito e dissincronia, e o PROSPECT^{16,17}, que realizou medidas de dissincronia intra e interventricular, nenhum parâmetro ecocardiográfico de dissincronia (Eco modo M, Eco bidimensional e TDI- imagem de Doppler tecidual) foi capaz de prever a resposta à ressincronização.

Novas técnicas ecocardiográficas, como o *speckle-tracking imaging*, que mede a tensão radial da

parede cardíaca ponto a ponto, e a ecocardiografia tridimensional parecem ser melhores previsores de resposta, mas necessitam ser testados em estudos clínicos randomizados¹⁸.

Está claro neste momento que as medidas ecocardiográficas não devem ser usadas para contraindicar a cirurgia a candidatos à ressincronização por duração e morfologia do QRS, o único critério de seleção validado por grandes estudos clínicos randomizados. Porém, tais critérios mostram-se de grande valia para otimizar a programação do gerador de modo a potencializar os resultados da TRC.

Análises de subamostras dos estudos de TRC demonstraram que o maior benefício é obtido por pacientes com bloqueio do ramo esquerdo e QRS com duração ≥ 150 ms¹⁹. Estudos recentes^{20,21} evidenciaram que portadores de QRS largo, porém com morfologia sem distúrbio de condução intraventricular e bloqueio de ramo direito (BCRE), apresentam maus resultados, sendo que a presença de BCRD é a de pior prognóstico. As explicações para essa resposta pode ser justificada pelo fato de que pacientes com morfologia de bloqueio de ramo direito (BCRD) evidenciada pelo eletrocardiograma podem não exibir padrão de dissincronia corrigível pela TRC, uma vez que geralmente apresentam disfunção de VD, hipertensão arterial pulmonar e comprometimento extenso do tecido de condução. Porém, novos estudo são necessários antes que se neguem ao portador de BCRD os benefícios da TRC²².

Além da duração e da morfologia do QRS, a resposta à TRC pode ser afetada pela presença de outros fatores, como a disfunção de VD, hipertensão pulmonar, cicatrizes, comorbidades como IRC, DPOC, anemia e doença arterial coronária não passível de revascularização, assim como cardiomegalias.

Embora tanto pacientes isquêmicos quanto não isquêmicos beneficiem-se da TRC, a tendência é de respostas melhores em não isquêmicos²³ (Figura 1). A doença coronária crônica apresenta muitos obstáculos à ressincronização, sendo considerada um preditor independente de má resposta a TRC, assim como o IAM prévio, que impede o acesso venoso coronário, particularmente à veia lateral esquerda, os altos limiares secundários a cicatrizes, que limitam o local de implante do eletrodo, as cicatrizes globais e a extensão do miocárdio viável avaliados por cintilografia miocárdica ou ressonância magnética nuclear^{24,25}.

A ausência de resposta à TRC tem sido associada a: cardiopatia isquêmica vs não isquêmica, insuficiência mitral severa, diâmetro diastólico final do VE > 75 mm, ausência de dissincronia,

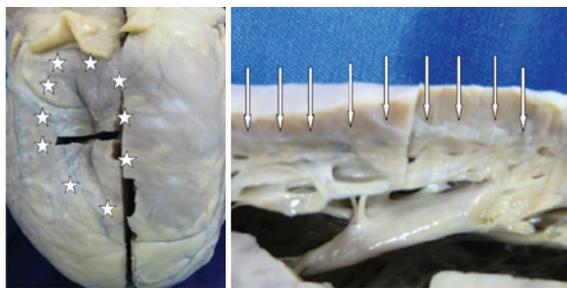


Figura 01 - Fibrose miocárdica pós-infarto - Imagem do coração à esquerda com asteriscos mostrando grande área de retração e fibrose pós infarto na parede posterior, e à direita corte da mesma região com as setas marcando intensa fibrose intramural.

presença de cicatrizes na região do implante do eletrodo no VE ou grandes cicatrizes afetando mais de 50% da área do VE, desencontro entre o local mais tardio de ativação, avaliado pelo Eco, a posição do implante do eletrodo no VE e a posição do eletrodo na veia cardíaca anterior²⁶.

Há estudos evidenciando a tendência de melhores resultados em mulheres²⁷. Pacientes com insuficiência renal crônica, especialmente com *clearance* de creatinina < 30 ml/min/m² não apresentam resposta favorável à TRC e o implante ser evitado²⁸.

Finalmente, visto que a resincronização visa coordenar a contração existente, ventrículos severamente dilatados e remodelados provavelmente estão “além da capacidade de reparo” por meio da correção da dissincronia, provavelmente já tendo atingido um ponto em que já não há retorno.

Transoperatório (técnica cirúrgica)

Durante a cirurgia, o principal determinante da resposta à TRC é a correção da dissincronia mecânica, com a escolha correta do local de posicionamento do eletrodo no VE, já que a estimulação biventricular melhora a sincronia do VE por estimular o local de maior atraso²⁹. Atualmente, o acesso preferencial para posicionamento do eletrodo ventricular é a via transvenosa, implantando-se o eletrodo em veias tributárias do seio coronário.

Quando o local de implante do eletrodo do VE coincide com a região de maior atraso mecânico, avaliada por ecocardiografia, resposta à TRC é melhor, tanto em relação ao remodelamento reverso em seis meses, como na evolução em longo prazo³⁰. Dados também evidenciam que, em 69% dos casos, os locais de maior retardo, avaliados pelo *speckle-tracking imaging*, encontram-se nas paredes lateral e posterior do VE, devendo ser os alvos da cirurgia, sendo a região anterior a que apresenta piores resultados³¹ (Figura 2).

A ecocardiografia pode ser usada para determinar o local mais adequado ao implante. Entre-

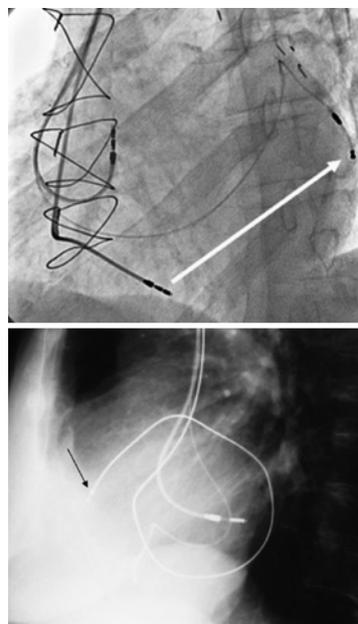


Figura 02 - Posição radiológica do eletrodo do ventrículo esquerdo - Imagem acima de RX de tórax em posição oblíqua anterior esquerda, evidenciando posicionamento do eletrodo do VE em veia cardíaca lateral, com grande separação do eletrodo do ventrículo direito. Imagem abaixo de RX em perfil mostrando eletrodo do VE em veia cardíaca anterior.

tanto, o posicionamento transvenoso do eletrodo é limitado por fatores técnicos e também por condições anatômicas do seio coronário, que afetam a presença, a acessibilidade e a estabilidade do eletrodo dentro da veia alvo na região de maior retardo. Durante o procedimento, a venografia retrógrada do seio coronário pode ser usada para mapear a anatomia venosa, mas também é possível obtê-la de maneira não invasiva no pré-operatório, mediante a realização de tomografia computadorizada *multislice*²⁹.

Em geral, a taxa de sucesso do implante dos eletrodos do VE no seio coronário é de 90%³². Entre as causas de insucesso estão as dificuldades relacionadas ao acesso venoso e às cicatrizes ventriculares e também a presença de altos limiares, instabilidade do eletrodo e a estimulação frênica. Nos casos de insucesso no posicionamento do eletrodo no seio coronário, é possível introduzir o eletrodo no VE pelas vias endocárdica ou epicárdica. A via endocárdica pode ser acessada com o uso das técnicas transaórtica, transeptais atriais ou ventriculares e transapicais, sendo o acesso transeptal atrial o preferido no momento.

A estimulação endocárdica tem apresentado resultados promissores, em geral superiores em relação à melhora clínica e à hemodinâmica obtida com a estimulação epicárdica, tendo em vista que a estimulação endocárdica é menos arritmogênica e possibilita uma estimulação elétrica

mais fisiológica, vinda do endocárdio e dirigindo-se ao epicárdio. O acesso endocárdico transeptal pode apresentar complicações, tendo em vista a necessidade de anticoagulação, o tromboembolismo secundário ao posicionamento do eletrodo na cavidade do VE e as infecções, que requerem cuidados especiais e podem exigir a retirada do sistema³³. O acesso epicárdico pode ser realizado por minitoracotomia, toracoscopia vídeo-assistida e por sistemas robóticos³².

Pós-operatório

Quando os sintomas e a hemodinâmica melhoram após a TRC, a terapia medicamentosa pode ser otimizada. Com a melhora no débito cardíaco, muitos pacientes passam a tolerar doses maiores das medicações para insuficiência cardíaca. Idealmente, pode-se aumentar a dose dos betabloqueadores e reduzir os diuréticos, já que a função renal pode melhorar com a melhora da função ventricular e diurese abundante pode resultar em desidratação e insuficiência renal pré-renal.

A maioria dos pacientes submetidos a TRC exhibe melhora clínica e hemodinâmica. No entanto, aproximadamente um terço dele não experimenta os resultados esperados. Nesses casos, os motivos da ausência de resposta devem ser pesquisados por meio de avaliação clínica minuciosa, que reavalie os sintomas, o grau de disfunção do VE e a etiologia, revendo se a terapia medicamentosa está otimizada (medicamentos e doses), analisando o posicionamento dos eletrodos, em especial o do VE, e, finalmente, fazendo a reprogramação completa do gerador, com acompanhamento de ecocardiograma, para potencializar os benefícios da terapia e verificar a necessidade de tratamentos mais avançados e mesmo a necessidade premente de cuidados paliativos.

A localização inadequada do eletrodo no ventrículo esquerdo é provavelmente a causa mais comum de ausência de resposta e um simples raio X de tórax em PA (perfil e oblíqua esquerda) pode fornecer o diagnóstico. A programação do gerador é outra razão potencial de resposta inadequada e sua otimização contribui para a melhora clínica. Alguns pacientes são muito sensíveis à programação dos intervalos AV e V-V³⁴ (Figura 3).

Os benefícios hemodinâmicos agudos que resultam da otimização do intervalo AV são inegáveis. Não obstante, não se sabe se tais vantagens estão correlacionados com a melhora em longo prazo, no que diz respeito a remodelamento, sintomas ou prognóstico. Além disso, deve-se avaliar a porcentagem de estimulação biventricular, pois respostas adequadas requerem sendo mais de 93%. Pacientes com intervalos PR espon-

tâneos curtos, fibrilação atrial de alta resposta ou densidade alta de extrassistolia podem não atingir a quantidade necessária de batimentos com a estimulação biventricular para terem boa resposta³⁵ (Figura 4).

Trabalho interessante foi realizado por Mullens et al³⁶ com a finalidade de avaliar pacientes não respondedores a TRC seis meses após a cirurgia. O protocolo incluiu a análise multidisciplinar dos achados de avaliação clínica, medicamentosa, laboratorial, ecocardiográfica, além do teste de caminhada e da programação do gerador com diferentes intervalos AV e V-V. Foram identificados vários fatores associados à ausência de resposta, entre eles: programação inadequada do intervalo AV, arritmias, anemia, posição inadequada do eletrodo no VE?, estimulação biventricular < 90%, terapia medicamentosa não otimizada, persistência de dissincronia mecânica, complexo QRS estreito, falta de adesão dos pacientes à terapia medicamentosa e às restrições à ingesta de fluidos ou sal e disfunção do VD. Recomendações relacionadas à reprogramação do gerador (especialmente do intervalo AV), reposicionamento de eletrodos e outras modificações terapêuticas foram realizadas em 75% dos pacientes, resultando em dimi-

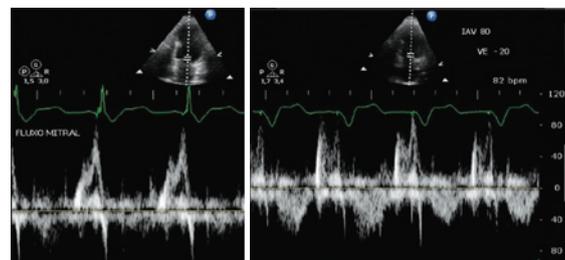


Figura 03 - Otimização da TRC pelo Doppler mitral - Observa-se a esquerda doppler mitral com fusão das onda E/A, e à direita após otimização do intervalo AV ocorre a separação das ondas E/A.

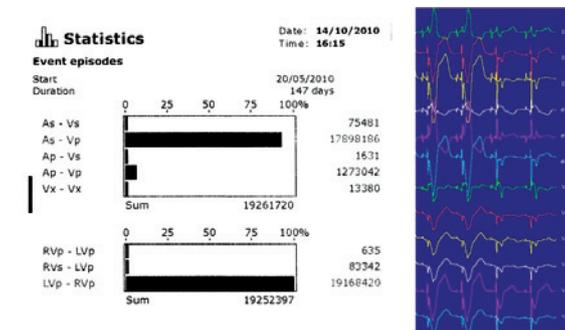


Figura 04 - Avaliação da estimulação do ventrículo esquerdo - Imagem de eletrocardiograma à direita revelando falha comando do eletrodo do VE corrigida com aumento da energia de estimulação, e à esquerda estatística do gerador demonstrando após reprogramação estimulação biventricular próxima a 100%.

nuição do número de eventos adversos (OR:0.2; $p=0,002$), em comparação com os casos em que nenhuma recomendação pode ser feita.

A reavaliação de pacientes não respondedores à TRC deve ser realizada por profissionais experientes, de preferência por equipes multidisciplinares, com abordagem e correção de todos os fatores que possam estar envolvidos na ausência de resposta, visando maximizar os resultados da TRC.

Conclusão

A TRC propicia grande melhora clínica e funcional, alterando de maneira consistente a evolução da insuficiência cardíaca. Exerce seus efeitos fisiológicos por meio do remodelamento reverso positivo, com redução do volume ventricular e melhora da fração de ejeção do VE. Proporciona benefícios clínicos em longo prazo, como melhora da qualidade de vida e da capacidade funcional, com redução concomitante das hospitalizações por insuficiência cardíaca e da mortalidade total.

Entretanto, uma parcela considerável (~30%) dos pacientes submetidos à TRC não responde ao tratamento e não apresenta melhora clínica ou hemodinâmica. A seleção correta dos pacientes, a utilização de técnicas para otimizar o posicionamento do eletrodo do VE no local de maior retardo mecânico, a programação cuidadosa e o *follow-up* após o implante, assim como a procura rotineira de fatores associados à ausência de resposta, podem maximizar a resposta e reduzir o número de não respondedores à terapia de ressincronização cardíaca.

Referências bibliográficas

1. McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005;365:1887-1889
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldmann AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oats JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 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. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-90.
3. Martinelli Filho M, Zimmerman L, Lorga AM, Vasconcelos JTM, et al. Brazilian Guidelines of Implantable Cardiac Electronic Devices: a report of the Brazilian Society of Cardiology and Brazilian Medical Association: developed in collaboration of the Brazilian Society of Cardiac Arrhythmias and the Artificial Cardiac Stimulation Department. *Arq Bras Cardiol* 2007;89(6):e210-e237.
4. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden S, et al Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review. *JAMA* 2007;297:2502-2514.
5. Jeevananthan V, Daubert JP, Zareba Wojciech. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: An update. *Cardiol J* 2009;16,3:197-209
6. Zareba W. Comparison of clinical trials evaluating cardiac resynchronization therapy in mild to moderate heart failure. *Cardiol J* 2010;17,6: 543-548.
7. Herre J. Keys to successful cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2001;153:S18-S24.
8. Bernie DH, Tang AS. The problem of non response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol* 2006;20-26.
9. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Guerritse B, Merlino J. Circulation 2010;121:1985-1991. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;121: 1985-1991.
10. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Lou E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure: for the MIRACLE Study Group. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
11. Hawkins NM, Petrie MC, Burges MI, McMurray JJV. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the Fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1944-59.
12. Shanks M, Delgado V, Ng ACT, Auger D, Mooyaart EAQ, Bertini M, et al. Clinical and echocardiographic predictors of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2011;161:552-7.
13. Burkhardt JD, Wilkoff B. Interventional electrophysiology and cardiac resynchronization therapy. Delivering electrical therapies for heart failure. *Circulation* 2007;115:2208-2220.
14. Wells J, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trial. *CMAJ* 2011;183(4):421-429.
15. Haghjoo M, Bagherzadeh A, Fazelifar AF, Haghghi ZO, Esmailzadeh M, Alizadeh A, et al. Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart

failure patients with different QRS durations. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:616-622.

16. Berskai JF, Grimm RA, Nagueh AF, Baker II JH, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. For the RetinQ Study Investigators. *N Engl J Med* 2007;357:1-11.

17. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-2616.

18. Yu C-M, Sanderson JE, Gorscan III J. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2010;31:2326-2339.

19. Bristow MR, Saxon L, Boehmer J, Kueger S, Kass D, De Marco T et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure: for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.

20. Rickard J, Kumbhani DJ, Gorodeski EZ, Baranowski B, Wazni O, Martin D. Cardiac resynchronization therapy in non-left bundle branch block morphologies. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:590-595.

21. Nery PB, Karen A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy: expanding clinical indications and refining patient selection. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:137-142.

22. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie AD. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. *Heart Rhythm* 2011;8:1083-1087.

23. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung E, Pires LA, Tavazzi L, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J* 2009;30:2470-2477.

24. Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, Miske G, Haberman SC, Saba S, Gorscan III J. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patients outcomes following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2011;32:93-103.

25. Marsan NA, Westenberg JJM, Ypenburg C, Bommel RJ, Roes S, Delgado V, et al. Magnetic resonance imaging and response to cardiac resyn-

chronization therapy: relative merits of left ventricular dyssynchrony and scar tissue. *Eur Heart J* 2009;30:2360-2367.

26. Sing J, Gras D. Biventricular pacing: current trends and future strategies. *Eur Heart J* 2012; 33:305-313.

27. Mooyaart EAQ, Marsan AN, Bommel RJ, Thijssen J, Borleffs JW, Delgado V, et al. Comparison of long-term survival of men versus women with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011;108:63-68.

28. Adelstein EC, Shalaby A, Saba S. Response to cardiac resynchronization in patients with heart failure and renal insufficiency. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:850-859.

29. Bax JJ, Gorscan III J. Echocardiography and non invasive imaging in cardiac resynchronization therapy; results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) Study in Perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1933-43

30. Anselone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo p, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:489-499.

31. Ypenburg C, Bommel RJ, Delgado V, Mollema SA, Blekker GB, Boersma E, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1402-1409.

32. Lau EW. Achieving permanent left ventricular pacing- options and choice. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:1466-1477.

33. Whinnett Z, Bordachar P. The risks and benefits of transeptal endocardial pacing. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27:19-23.

34. Cuoco FA, Gold M. Optimization of cardiac resynchronization therapy: importance of programmed parameters. *J Cardiovasc electrophysiol* 2012; 23:110-118.

35. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman A. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355-60.

36. Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starlig RC, Wilkof BL, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:765-73.