

Vitor Coimbra Guerra

Avaliação da dissincronia ventricular mecânica pela ecocardiografia tridimensional em pacientes portadores de bloqueio atrioventricular total congênito e marcapasso

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Wilson Mathias Junior

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Guerra, Vitor Coimbra

Avaliação da dissincronia ventricular mecânica pela ecocardiografia tridimensional em pacientes portadores de bloqueio atrioventricular total congênito e marcapasso / Vitor Coimbra Guerra. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Wilson Mathias Junior.

Descritores: 1.Ecocardiografia tridimensional 2.Disfunção ventricular esquerda
3.Marcapasso artificial 4.Prognóstico 5.Estudos transversais

USP/FM/DBD-323/10

Dedico esta tese a minha mãe, Maria Helena Coimbra Guerra, que com sua inteligência, seu amor, sua dedicação aos filhos e seu modo de viver me proporcionou meios para seguir o meu caminho e conquistar os meus objetivos.

Agradecimentos

Ao meu pai, Bernardino Sampaio Guerra, que soube com sua sensibilidade transmitir valores de honestidade, amor e respeito ao próximo.

A minha avó Laura Mendes Coimbra, fonte inesgotável de amor e carinho para todos da família.

Aos meus irmãos, Lucas e Tasso, que apesar da distância sempre estiveram presentes durante todos estes anos.

Ao Prof. Dr. Wilson Mathias Jr., pelo apoio, confiança e orientação para a realização deste projeto, pela amizade, respeito e boa convivência durante os anos trabalhados juntos.

A Luciana Martins Menezes, sem a qual este projeto não seria possível. Exemplo de dedicação e organização.

A Maria Angélica Binotto, pelo enorme apoio, amizade, carinho e ensinamentos que ficam para toda a vida.

A Vera Demarchi Aiello, pela sua generosidade e paciência para ensinar.

Ao Setor de Ecocardiografia Pediátrica do Instituto do Coração, em especial a Gláucia Maria Penha Tavares, Cláudia Regina Pinheiro de Castro, Renata Mendes Perazzo e Zilma Sá Versoza, grupo com o qual trabalhei nos últimos 3 anos durante a elaboração deste trabalho.

Ao Setor de Ecocardiografia de Adultos do Instituto do Coração, em especial a Marcelo L. C. Vieira e Viviane Tiemi Hottta, por dividir comigo o conhecimento aplicado ao meu estudo.

Ao Setor de Marcapasso Clínico-cirúrgico do Instituto do Coração, em especial ao Prof. Dr. Roberto Costa, que possibilitou a realização deste projeto.

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Evolução do bloqueio atrioventricular total.....	5
1.2. Função ventricular esquerda do bloqueio atrioventricular total, antes e após o implante de marcapasso.....	7
1.3. Marcapasso em crianças: influência do tipo e do local do estímulo.....	12
1.4. A arquitetura miocárdica nas diferentes faixas etárias e a influência do arranjo tridimensional miocárdico no acoplamento eletromecânico.....	14
1.5. Remodelamento ventricular.....	16
1.6. O papel da dissincronia intra e interventricular.....	17
1.7. A ecocardiografia na avaliação da dissincronia eletromecânica.....	19
2. OBJETIVOS.....	21
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	23
3.1. Pacientes.....	24
3.2. Critérios diagnósticos de BAVTC.....	24
3.3. Critérios de inclusão.....	25
3.4. Critérios de exclusão.....	25
3.5. Grupo controle.....	25
3.6. Avaliação clínica e revisão de prontuários.....	26
3.7. Eletrocardiograma de superfície (ECG).....	26
3.8. Ecocardiograma.....	27
3.8.1. Velocidades miocárdica e anular (Doppler tecidual).....	29
3.8.2. Método para análise de dissincronia ventricular.....	30
3.8.3. Diagnóstico de dissincronia cardíaca.....	32
3.8.3.1. I – Critérios maiores.....	32
3.8.3.2. II – Critérios menores.....	33
3.8.4. Técnica ecocardiográfica tridimensional em tempo real.....	35
3.9. Métodos estatísticos.....	36

4. RESULTADOS.....	Pág. 38
4.1. Pacientes.....	39
4.2. Marcapasso.....	40
4.3. Ecocardiograma.....	42
4.4. Dissincronia eletromecânica.....	45
4.4.1. Prevalência de acordo com os diferentes métodos estudados.....	45
4.4.1.1. Doppler tecidual pulsátil e Doppler pulsátil.....	45
4.5. Ecocardiograma tridimensional.....	46
4.6. Concordância entre os métodos.....	49
4.6.1. Fatores relacionados com a presença de dissincronia.....	49
4.6.1.1. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	49
4.6.1.2. Intervalo RR.....	50
4.6.1.3. Remodelamento ventricular.....	51
4.6.2. Comparação entre os parâmetros funcionais do VE e o IDR entre pacientes menores que 18 anos e o grupo controle.....	52
4.6.3. Tempo de marcapasso, tipo de estímulo, localização do eletrodo.....	53
5. DISCUSSÃO.....	55
6. CONCLUSÕES.....	64
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66

Guerra VC. *Avaliação da dissincronia ventricular mecânica pela ecocardiografia tridimensional em pacientes portadores de bloqueio atrioventricular total congênito e marcapasso* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 79p.

A disfunção ventricular esquerda (VE) é o principal determinante de mau prognóstico nos pacientes com bloqueio atrioventricular completo congênito (BAVTC) e marcapasso (MP). A dissincronia mecânica do VE pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da disfunção ventricular. Como o uso do MP é um fator de risco para dissincronia, nosso(s) objetivo(s) foram: (1) avaliar a dissincronia do VE pelo ecocardiograma tridimensional (3D) em tempo real e comparar com os parâmetros de dissincronia pelo Doppler tecidual ; (2) verificar a possível correlação entre o local do estímulo e o segmento ativado tardiamente; (3) correlacionar o tempo de marcapasso e a presença de dissincronia e remodelamento ventricular. Avaliamos 50 pacientes com BAVTC e MP através do ecocardiograma bidimensional (2D), Doppler tecidual e ecocardiograma tridimensional. Dados clínicos e anteriores ao implante do MP foram revistos pelos prontuários. Houve 12 (23,5%) pacientes com dissincronia pelo 3D e 14 (28%) pelo Doppler tecidual. Em 16 (32%) e 20 (40%) havia disfunção ventricular esquerda pelos 2D e 3D respectivamente. O remodelamento ventricular ocorreu em 50% dos pacientes. Houve uma excelente correlação entre o Doppler tecidual e o 3D para diagnóstico de dissincronia ($\kappa = 0,735$, $p < 0,001$). A fração de ejeção do VE (FEVE) correlacionou-se negativamente com a dissincronia pelo eco 3D ($r = -0,58$, $p = 0,000001$). A duração do ciclo cardíaco medida pelo intervalo RR teve também uma significativa correlação negativa com o índice de dissincronia pelo 3D ($r = -0,74$, $p = 0,0011$). O remodelamento do VE pelo Eco 3D (índices de esfericidade e conicidade) teve uma boa correlação com a disfunção do VE ($p = 0,005$ e $0,003$ respectivamente). O tempo de marcapasso, a idade do implante e o local do eletrodo não se correlacionaram com a dissincronia. Comparando os pacientes com BAVTC e MP menores que 18 anos com um grupo controle de crianças normais, houve uma significativa diferença em relação aos volumes do VE, índices de dissincronia, esfericidade e conicidade. Em conclusão, neste estudo transversal de pacientes com BAVTC e uso crônico de MP, o ecocardiograma tridimensional teve uma excelente correlação com o Doppler tecidual no diagnóstico de dissincronia mecânica. A posição do eletrodo não foi preditora do segmento ativado tardiamente. O tempo de MP não se correlacionou com a presença de dissincronia e disfunção do VE. Houve uma boa correlação entre a dissincronia, remodelamento e disfunção do VE.

Descritores: Ecocardiograma tridimensional; Disfunção ventricular esquerda; Marcapasso artificial; Prognóstico; Estudos transversais

GUERRA VC. *Left ventricular dyssynchrony evaluated by three-dimensional echocardiography in patients with congenital complete atrioventricular block and long-term pacing* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 79p.

The left ventricle (LV) dysfunction is the major reason for poor outcome in patients with congenital complete atrioventricular block (CCAVB) and pacemaker (PM). The LV mechanical dyssynchrony may play a significant role in the development of LV dysfunction in this population. As the long-term pacing is a potential risk factor for dyssynchrony, we sought to: (1) evaluate by real time three-dimensional echocardiography (RT3DE) the LV dyssynchrony and compare with Tissue Doppler (TDI) parameters; (2) verify the potential correlation between the electrode location and the latest segment activated; (3) correlate the time of pacing and LV dyssynchrony and LV remodeling. Two-dimensional (2D), TDI and RT3DE were performed in 50 patients with CCAVB and PM (mean age of 21,4 years DP 13,4). Clinical data were reviewed. Twelve (23,5%) had LV dyssynchrony by RT3DE and 14 (28%) by Tissue Doppler criteria. Sixteen (32%) and 20 (40%) had LV dysfunction by 2D and 3D, respectively. LV remodeling occurred in 50% of patients. There was an excellent correlation between RT3DE and TDI (Kappa = 0,735; $p < 0,001$). The LV ejection fraction (LVEF) had a significant negative correlation with the dyssynchrony index by 3D ($r = -0,58$, $p = 0,000001$). The duration of the cardiac cycle measured by RR interval had a significant negative correlation with the LV dyssynchrony index by 3D ($r = -0,74$, $p = 0,0011$). LV remodeling demonstrated by the sphericity and conic indexes had a good correlation with the presence of LV dysfunction ($p = 0,005$ and $0,003$ respectively). The pacing time, the age at pacemaker implantation and the location of the electrode did not correlate with LV dyssynchrony. Patients bellow 18 years of age were significantly different in terms of LV dyssynchrony indexes, LV remodeling and LV volumes when compared with a control group with similar age and body surface area. In conclusion, in a cohort study of patients with CCAVB and long-term pacing, the RT3DE had an excellent correlation with TDI to evaluate LV dyssynchrony. The pacing site was not a predictor of the latest segment activation. The pacing time did not correlate with LV dyssynchrony and dysfunction. There was a correlation between the LV dyssynchrony and the presence of remodeling and dysfunction.

Keywords: Three-dimensional echocardiography; Left ventricular dysfunction; pacemaker; Prognosis; Transversal studies

1. INTRODUÇÃO

Desde quando foi descrito há mais de um século por Morquio (1), o bloqueio atrioventricular congênito (BAVTC) tem sido reconhecido em todas as faixas etárias e mais recentemente também na vida fetal. Entretanto, é considerada uma doença rara, com uma incidência estimada na população geral de 1/11.000 – 1/22.000 recém-nascidos vivos (2) e se associa com cardiopatia estrutural em 15 a 30% dos casos (3).

Apesar da etiologia ainda permanecer obscura em casos sem anomalia estrutural, um passo importante para o esclarecimento etiológico veio justamente a partir daqueles casos diagnosticados na vida intra-uterina. A síndrome de lúpus neonatal é um exemplo de auto-imunidade adquirida passivamente durante a vida fetal, na qual ocorre uma transferência transplacentária de anticorpos maternos anti-RO/SSA e/ou anti-La/SSB para a circulação fetal. Esta condição é potencialmente fatal, com mortalidade de 15%-30% no primeiro ano de vida, decorrente principalmente de cardiomiopatia dilatada (4).

A única forma efetiva de tratamento é a estimulação artificial por meio de marcapasso, inicialmente introduzida por C. Waltoon Lillehei e posteriormente por Ake Senning em 1958 (1;5), que mudou a história natural do BAVTC, antes marcada pela ocorrência de eventos como síncope e morte súbita.

A evolução após o implante do marcapasso tem sido considerada de forma geral benigna, com uma expectativa de vida normal (2;6). Entretanto, Wiggers (7), já em 1925 em um modelo animal, demonstrou que a estimulação ventricular teria efeitos hemodinâmicos adversos. A partir de então, outros estudos demonstraram achados semelhantes, tanto em modelos animais como envolvendo pacientes (8;9). A causa da deterioração hemodinâmica seria a ativação elétrica dissincrônica, de acordo com Prinzen e cols. (10).

Por outro lado, outros estudos sugerem que o substrato para estas alterações detectadas em longo prazo já estaria presente desde a vida fetal (11). Alterações geométricas do ventrículo esquerdo precedentes ao implante do marcapasso ocorrem como um mecanismo de adaptação à baixa frequência cardíaca, visando manter um débito cardíaco adequado. O remodelamento ventricular pré-implante se traduz pelo aumento do volume diastólico final e da massa ventricular esquerda, como demonstrado por Kertesz e cols. (12).

A estimulação artificial com eletrodo ventricular posicionado na ponta do ventrículo direito é a mais comum devido à facilidade técnica e estabilidade dos eletrodos. Independente da posição do eletrodo, a estimulação ocorre de forma quatro vezes mais lenta do que ocorreria através do sistema de condução especializado. Esta velocidade de condução mais lenta seria responsável pela dissincronia elétrica, sendo que miócitos localizados próximo ao sítio de estimulação seriam estimulados precocemente e aqueles localizados mais distalmente, mais tardiamente. Portanto, no início da sístole, quando a pressão ventricular ainda está baixa, os miócitos dos segmentos proximais irão contrair e ao mesmo tempo alongar aqueles dos segmentos distais ao local de estímulo. Assim, quando ocorrer a ativação dos miócitos distais ao sítio de estimulação, ocorrerá uma contração mais vigorosa devido à condição pré-existente mais alongada, que por sua vez alongará os miócitos dos segmentos proximais ao sítio de estimulação. Este fenômeno caracterizado pela contração incoordenada tem sido associado à diminuição da função ventricular (10;13). Considerando-se que não raramente o implante do dispositivo é precoce, muitas vezes no período neonatal, o tempo prolongado de contração ventricular assincrônica

poderia contribuir de maneira ainda mais relevante para a deterioração clínico-funcional (14).

Portanto, a definição de dissincronia sistólica mecânica é a falta de coordenação do tempo de contração sistólica das diferentes regiões do coração, ou seja, a contração segmentar não ocorre de forma simultânea. Pode ser dividida em intraventricular (intraventricular esquerda) e interventricular (entre o ventrículo esquerdo e direito). A dissincronia intraventricular resulta em uma contração pouco efetiva, com um prolongamento dos tempos de contração e relaxamento isovolumétricos.

A medida da duração do QRS pelo eletrocardiograma, que consiste no tempo de ativação elétrica miocárdica, pode ser utilizada na avaliação da dissincronia e o seu prolongamento é considerado um marcador simples da perda do acoplamento eletromecânico. No entanto, já se demonstrou uma correlação baixa com a presença de dissincronia eletromecânica (15;16).

Assim, a ecocardiografia tornou-se um método central e fundamental entre aqueles atualmente disponíveis para avaliação da sincronia cardíaca por meio de todas as modalidades: Modo-M, Doppler pulsátil, Doppler tecidual e ecocardiografia tridimensional. Vários estudos têm sido realizados com a finalidade de comparação entre os diferentes critérios ecocardiográficos disponíveis e mesmo no valor preditivo desses métodos na seleção de pacientes candidatos à terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) (17).

Devido à grande quantidade de estudos publicados e com resultados às vezes discordantes, estudo recente multicêntrico (18) avaliou todos os métodos ecocardiográficos com a exceção da ecocardiografia tridimensional. Houve grande

variabilidade interobservador com baixa concordância entre os diferentes critérios. Ainda de acordo com os autores, devido à baixa sensibilidade e especificidade dos critérios analisados, nenhuma medida ecocardiográfica isolada para caracterização de dissincronia seria recomendada para melhorar a seleção de pacientes candidatos à TRC.

Apesar dos resultados desapontadores, novas técnicas não foram avaliadas, como o “speckle tracking” e o ecocardiograma tridimensional.

A ecocardiografia tridimensional em tempo real tem sido considerada uma técnica promissora. Ela fornece o percentual de dissincronia cardíaca através da mensuração do índice de dissincronia cardíaca (IDR). Neste método, o ventrículo esquerdo é estudado em um modelo de 17 segmentos parietais, sendo analisada a contração sistólica regional e global. O IDR representa o desvio padrão do tempo para a contração sistólica final de cada um dos 16 segmentos (é excluído o segmento apical). A mensuração do IDR permite não somente acrescentar informação com relação à discriminação dos pacientes que irão responder a TRC, mas, também, como indicar o melhor sítio para o implante do eletrodo biventricular, que teoricamente deveria ser no segmento de contração mais tardia. (19).

1.1. Evolução do bloqueio atrioventricular total

O diagnóstico intrauterino de BAVTC tem sido cada vez mais frequente e altamente relacionado com a presença de anticorpos antinucleares maternos. Lopes e

cols. (20) relataram, em nosso meio, a evolução de 116 casos consecutivos em um período de 18 anos. A forma isolada esteve presente em 56 gestantes e a presença de anticorpos anti-RO não se correlacionou com a mortalidade fetal e/ou neonatal. O implante de marcapasso foi realizado em 29 pacientes, sendo 18 ainda no período neonatal e o restante antes dos sete anos de idade. Nos fetos expostos aos anticorpos maternos, fibrose endocárdica foi suspeitada pelo ecocardiograma fetal em três pacientes, dos quais dois (5%) evoluíram para cardiomiopatia dilatada.

Udink ten Cate FE e cols. (21) estudaram 149 crianças com diagnóstico de BAVTC, das quais 111 receberam marcapasso. O objetivo do estudo foi avaliar o prognóstico e os fatores de risco para o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada nesse grupo de pacientes. O diagnóstico fetal foi feito em oito dos nove pacientes ao redor de 23 semanas de gestação. Anticorpos maternos estavam presentes em sete dos nove pacientes. Houve dois óbitos, dois transplantes cardíacos e outros quatro pacientes estavam listados para transplante. Nove crianças desenvolveram cardiomiopatia dilatada com a idade de $6,5 \pm 5$ anos. Não houve identificação de fatores causais. Entretanto, dos 52 pacientes com BAVTC que não desenvolveram cardiomiopatia dilatada, 40 também tiveram a presença de anticorpos maternos, sugerindo que a presença de anticorpos não foi fator de risco para desenvolver cardiomiopatia. No entanto, não houve redução do diâmetro ventricular esquerdo após o marcapasso em 8% daqueles que tinham Anti-RO positivo.

Michaëlsson e cols. (22), por outro lado, avaliaram 102 adultos com o objetivo de analisar a história natural daqueles com poucos sintomas ou assintomáticos na infância e adolescência. A idade média na última avaliação ou por ocasião do óbito foi de 38 anos (média de 37 anos, variando entre 16 a 66 anos). O

tempo mínimo de observação foi de sete anos. O marcapasso foi implantado em 54 pacientes. Houve onze óbitos, incluindo quatro após o implante de marcapasso e dois por insuficiência cardíaca. Entretanto, a mortalidade foi significativamente menor naqueles que receberam marcapasso. A presença de insuficiência mitral foi relatada em 16 pacientes, sendo que em seis o diagnóstico de BAVTC foi intrauterino. Entre estes pacientes, 15 receberam marcapasso e não houve piora do grau de regurgitação e somente em um paciente houve resolução completa da regurgitação. Houve três óbitos neste grupo e a autópsia em um deles revelou dilatação do anel mitral e fibrose. Houve uma correlação positiva entre a presença de síncope e regurgitação mitral.

Portanto, os estudos evolutivos incluindo pacientes diagnosticados na vida fetal têm revelado desfechos diversos para esta patologia, mesmo naqueles que receberam marcapasso. Não há consenso em relação ao papel dos anticorpos maternos com relação à evolução, mesmo após o implante do marcapasso.

1.2. Função ventricular esquerda no bloqueio atrioventricular total, antes e após o implante de marcapasso

De acordo com Scarpelli (23), o débito cardíaco no BAVTC é geralmente mantido mesmo na presença de frequência ventricular baixa. O volume de ejeção médio em corações normais gira em torno de 40 ml/m² e naqueles com BAVTC não complicados pode chegar até 119 ml/m². Ainda, postula-se que a causa deste

aumento seria o tempo de enchimento (diástole) mais prolongado, que levaria a um aumento do volume diastólico final, um aumento em paralelo da massa ventricular, provocando um estiramento maior das fibras miocárdicas e melhorando a contratilidade miocárdica.

Kertesz e cols. (12) avaliaram a estrutura e a função ventricular esquerda pela ecocardiografia, para determinar os efeitos mecânicos e geométricos da bradicardia e da assincronia atrioventricular nas primeiras duas décadas de vida em pacientes portadores de BAVTC. Os autores compararam 35 pacientes com 256 crianças normais. Entre os pacientes com BAVTC, 23 receberam marcapasso após o estudo ecocardiográfico. Neste estudo, foi demonstrado que o aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo foi acompanhado pelo aumento em paralelo da massa ventricular, preservando assim o estresse de parede. A geometria ventricular estava preservada e foi estimada através da razão entre as medidas do ventrículo esquerdo em corte transversal e longitudinal. Em dois pacientes havia discreta disfunção ventricular com fração de encurtamento de 26% e 28%, respectivamente. A presença de insuficiência mitral em 23% (moderada) não se correlacionou com a frequência cardíaca, função ventricular, volume diastólico final, ou diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo. Devido à natureza transversal do estudo, não foi possível estabelecer a época do aparecimento e/ou piora da regurgitação mitral. Os pacientes submetidos ao implante de marcapasso diferiram dos demais por apresentarem um aumento da massa e do volume do ventrículo esquerdo. Os autores concluíram que o ventrículo esquerdo aumenta de tamanho, mas preserva a geometria e a função nas duas primeiras décadas de vida.

As consequências tardias da estimulação por marcapasso na morfologia, estrutura e função do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia foram demonstradas por Thambo e cols. (14). Os autores estudaram 23 adultos (idade média 24 ± 3 anos) com BAVTC e marcapasso dupla câmara (DDD), antes e após o implante do eletrodo na ponta do ventrículo direito. Houve remodelamento ventricular com dilatação e hipertrofia assimétrica do ventrículo esquerdo. A razão entre a espessura da parede posterior do VE foi de $1 \pm 0,1$ antes do implante e $1,3 \pm 0,2$ após o estímulo por tempo prolongado. Treze por cento dos pacientes apresentavam dilatação ventricular antes do implante e 57% apresentaram dilatação após o marcapasso. Demonstraram também dissincronia interventricular e intraventricular (septo e parede posterior do ventrículo esquerdo) por meio do Doppler tecidual, sendo mais frequente após a estimulação do ventrículo direito. Em relação aos segmentos ativados precocemente (septo) e tardiamente (parede posterior) ocorreram alterações em ambos, afinamento e hipertrofia respectivamente. Teste de esforço foi também aplicado, demonstrando que pacientes com estimulação crônica apresentavam baixa tolerância ao exercício quando comparados com o grupo controle.

Com objetivos semelhantes, Kim e cols. (24) estudaram 63 pacientes, incluindo 16 com diagnóstico de lúpus neonatal, analisando tanto os efeitos precoces quanto os tardios. A média de idade no implante de marcapasso foi de 6,5 anos (0 – 20 anos), e o tempo médio de estimulação por ocasião da última consulta foi de 9,9 anos (1 – 27 anos). O modo de estimulação foi VVI em 20 pacientes e DDD em 43 pacientes. Os estudos ecocardiográficos foram feitos no período inicial da estimulação e na última avaliação. Não houve mudanças significativas nos

parâmetros ecocardiográficos para avaliação funcional do VE (diâmetro diastólico final, fração de encurtamento, fração de ejeção) no decorrer do tempo. Somente quatro pacientes (6%) desenvolveram cardiomiopatia, sendo que três deles se encontravam em classe funcional III (NYHA). Estes pacientes receberam marcapasso com idade média de 1,1 anos. O tempo médio até o diagnóstico de disfunção foi de $15,1 \pm 9,5$ anos, e a média de fração de ejeção do VE na ocasião de $30,5 \pm 3,9\%$ em comparação com os valores médios de $52,8 \pm 7,7\%$ antes do implante, configurando uma redução média da fração de ejeção de 22,3% no decorrer dos anos. Em toda a amostra, esta redução foi estimada em 5,2%. Em relação ao teste de esforço, não houve diferenças significativas. Outro parâmetro avaliado foi o local do estímulo (epicárdico, septo e ponta do ventrículo direito). Apesar da diferença significativa com relação ao local do implante (, no grupo que implantou marcapasso em uma fase precoce, a maioria dos eletrodos estava posicionado no septo interventricular e, no grupo tardio, estava na ponta do VD) e, não houve relação entre os parâmetros de função. Entretanto, o uso de marcapasso transvenoso foi fator de risco para piora da função ventricular. Pacientes com estímulo na ponta do VD apresentaram fração de ejeção média de $49,5 \pm 11,6\%$, enquanto aqueles estimulados na porção basal do septo tiveram $58,9 \pm 5,2\%$. Além disso, a duração do QRS foi significativamente mais curta naqueles estimulados no septo.

Vatasescu e cols. (25) estudaram retrospectivamente a função ventricular esquerda em 45 crianças com BAVTC, antes, imediatamente após o implante de marcapasso e tardiamente. Não houve diferença nos parâmetros da função ventricular. E, entretanto, a maior frequência ventricular basal, a menor idade por ocasião do implante e a maior fração de ejeção foram fatores discriminantes para dos

13 pacientes que apresentaram deterioração da função após o uso crônico do marcapasso. De acordo com os autores, deve-se considerar que a quantificação da função ventricular poderia estar subestimada pelo emprego de técnicas menos sofisticadas na época do estudo.

Em um estudo prospectivo, Beaufort-Krol e cols. (26) acompanharam 36 crianças portadoras de BAVTC com idade média $2,5 \pm 3,3$ anos, variando desde diagnóstico fetal até 14 anos de idade. Anticorpos anti-Ro estavam presentes em nove crianças. O tempo de seguimento até o implante foi de $10,6 \pm 7,3$ anos. O implante de marcapasso ocorreu em 17 pacientes, sendo seis considerados não fisiológicos (VVI/VVIR) e 11 fisiológicos (DDD/VDD). Houve quatro óbitos, sendo que três já tinham cardiomiopatia dilatada no momento do diagnóstico. A mortalidade foi mais alta naqueles diagnosticados na vida intrauterina. A dilatação do VE (definida como diâmetro diastólico do VE maior do que 2 desvios-padrão para a idade/peso/superfície corpórea) estava presente em 45% dos pacientes no primeiro ecocardiograma. Além disso, foi observada uma progressão da dilatação entre a primeira e a segunda visita. Entretanto, a fração de encurtamento permaneceu normal durante o seguimento. Não houve novos casos de cardiomiopatia e/ou regurgitação mitral além daqueles já presentes na época do diagnóstico. Ainda segundo os autores, houve uma redução do diâmetro diastólico do VE após o estímulo considerado fisiológico (dupla câmara), apesar do número pequeno de pacientes.

Com o objetivo de avaliar se a mudança do tipo de estímulo (“upgrade”) para um sistema biventricular poderia melhorar a função ventricular, Moak e cols. (27) reportaram a experiência em seis pacientes (idade entre 6 meses a 23,7 anos, média de $11,3 \pm 3,6$ anos) que apresentaram insuficiência cardíaca e cardiomiopatia dilatada

após o implante de marcapasso em ventrículo direito. Todos os pacientes tinham QRS prolongado e com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo. Em cinco pacientes, a função ventricular era normal antes do primeiro implante. Houve uma redução da duração do QRS, melhora da fração de ejeção do VE e redução das dimensões do VE. Também houve melhora da classe funcional.

Assim, alterações do VE relacionadas à bradicardia, e mesmo após a restauração da frequência pelo estímulo do marcapasso, têm sido demonstradas por diversos estudos utilizando a ecocardiografia. P, porém, ainda não foram adequadamente caracterizados aspectos da dissincronia nestes pacientes.

1.3. Marcapasso em crianças: influência do tipo e do local do estímulo

Wiggers e cols. (7) já em 1925 advogavam que o local ideal do eletrodo seria aquele mais próximo do sistema normal de condução. Entretanto, a posição mais comumente usada é a ponta do ventrículo direito, tanto em crianças como em adultos, devido às facilidades técnicas. No entanto, os estudos de Prinzen e cols. (10) e, Karpawich e cols. (28) em modelos animais, demonstraram que a estimulação pela ponta do VD em crianças altera o crescimento dos miócitos tanto em nível celular quanto subcelular. Foram comparadas 16 biópsias de pacientes com BAVTC antes e após o estímulo crônico do VD. Os resultados demonstraram aumento significativo de alterações histopatológicas naqueles pacientes estimulados cronicamente, com áreas de fibrose, deposição de gordura, esclerose e alterações mitocondriais.

Locais alternativos têm sido testados, como o septo interventricular na face direita, seio coronário, feixe de His e regiões epicárdicas do VE. Entretanto, a experiência clínica em pacientes jovens ainda é limitada. A porção basal do septo interventricular apresentou a melhor resposta em relação ao encurtamento do QRS (29). Takemoto e cols. (30) investigaram o efeito do estímulo feito no septo interventricular em comparação com a ponta do VD em pacientes portadores de MP devido a BAV avançado e doença do nó sinusal com função ventricular preservada. Houve diferenças significativas quanto à presença de dissincronia entre os dois grupos, sendo que a função ventricular estava preservada quando o estímulo se iniciava no septo interventricular, o que não ocorreu quando o eletrodo foi colocado na ponta do VD. Em um estudo prospectivo, randomizado tipo “crossover”, Victor e cols. (31) avaliaram os efeitos tardios do estímulo na ponta e na via de saída do VD em 16 adultos e não encontraram diferenças entre os dois modos de estimulação com relação a sintomas e parâmetros hemodinâmicos.

Apesar dos estudos apresentarem resultados que tendem a considerar a estimulação da ponta do VD como fator deletério para a função ventricular, pouco se sabe sobre a relação entre o local do eletrodo e o(s) segmento(s) ativado(s) mais tardiamente.

1.4. A arquitetura miocárdica nas diferentes faixas etárias e a influência do arranjo tridimensional miocárdico no acoplamento eletromecânico

O arranjo tridimensional dos miócitos na composição do miocárdio é motivo de discussão e divergências. O modelo proposto por Torrent-Guasp (32) é baseado no conceito de que existe uma única banda muscular disposta espacialmente em espiral. Entre o trajeto da artéria pulmonar até a aorta ocorreriam dois movimentos em espiral, um na porção basal e outro na porção apical.

Lunkenheimer e cols. (33), por sua vez, não consideram a estrutura miocárdica como uma única banda e sim uma estrutura complexa, heterogênea formada por uma rede de células entrelaçadas suportadas por uma matriz fibrosa.

À parte dos modelos arquitetônicos miocárdicos descritos acima, a disseminação do estímulo elétrico segundo Coghlan e cols. (34) também deve ser revista frente aos novos modelos de arranjo tridimensional do miocárdio. O entendimento da ativação cardíaca, segundo estes autores, deve ser entendida em dois níveis: macroscópico (banda muscular com trajeto linear, formado por fibras musculares, semelhante ao modelo proposto por Torrent-Guasp) e microscópico (onde realmente o processo de excitação-contração ocorre). Em termos espaciais, a excitação ventricular seria um produto da ativação endocárdica e a posterior ativação transmural. A ativação endocárdica é guiada pela anatomia do sistema de Purkinje, o qual se dispersa em ramificação conectado com um sistema de condução em alta velocidade que despolariza a superfície endocárdica em poucos milissegundos.

Ainda de acordo com as descrições clássicas, a ativação inicia-se no endocárdio e move-se em direção ao epicárdio. Este início ocorre nas junções das células de Purkinje com as células miocárdicas e caminha de célula a célula obliquamente em direção ao epicárdio.

Taccardi e cols. (35), após revisarem várias publicações, ressaltaram que a maioria dos estudos falhou em correlacionar a propagação da excitação e a arquitetura das fibras miocárdicas, e admitiram que a dispersão da excitação, a sequência de recuperação, a análise temporal dos eventos pelo eletrocardiograma são fortemente influenciados pelo complexo arranjo das fibras miocárdicas. Por meio de estudo animal, o autor demonstrou que as ondas elétricas não seguem trajetos lineares e, sim, trajeto intramural complexo, em espiral.

Anderson e Becker (36) admitem que, apesar da anatomia do nó atrioventricular e suas ramificações se iniciarem na margem superior do septo muscular interventricular imediatamente abaixo do septo membranoso, o padrão de ramificação do ramo esquerdo é controverso. Mas, concordam com a descrição em “leque” com um ramo anterior, mediano e outro posterior.

A complexidade da disseminação do estímulo elétrico também pode ser entendida através da comparação com modelos animais, onde as fibras de Purkinje penetram inteiramente no miocárdio. No coração humano, o mínimo de penetração das fibras no miocárdio promove a disseminação da excitação entre as miofibrilas em diversos ângulos, alcançando o epicárdio em um intervalo que depende da orientação e do grau de espessura das fibras. Portanto, por ser considerada a região menos espessa, a parede anterior livre do VD é o local mais precoce a ser ativado.

Jouk e cols. (37) analisaram a estrutura miocárdica em fetos e em recém-nascidos sob a ótica dos modelos propostos na literatura em relação à disposição das fibras miocárdicas. De acordo com estes autores, em fetos o modelo proposto por Torrent-Guasp não poderia ser aplicado, p. Porém, em recém-nascidos, após as mudanças hemodinâmicas, não poderia ser descartado aquele modelo de banda muscular única.

Ainda dentro do processo de amadurecimento e adaptação miocárdico, Notomi e cols. (38) também observaram que existe uma modulação na biomecânica ventricular entre a infância e a idade adulta. No modelo helicoidal, a torção ventricular ocorre de modo diferente nos dois grupos (crianças e adultos), sendo mais intenso o movimento de torção na idade adulta.

A participação da arquitetura miocárdica e a disseminação do estímulo elétrico neste arranjo são certas, de acordo com estes estudos, mesmo que o arranjo arquitetônico ainda permaneça em discussão. Entretanto, essas questões ainda não foram demonstradas com o uso da tecnologia da ecocardiografia tridimensional.

1.5. Remodelamento ventricular

O remodelamento ventricular é considerado um dos fatores determinantes da evolução da insuficiência cardíaca. É definido como uma expressão genética que resulta em alterações moleculares, celulares e intersticiais, que por sua vez se manifestam clinicamente por modificação na forma, no tamanho e função do VE

(39). As causas podem estar relacionadas a alterações da sobrecarga ventricular ou injúria direta. Ainda, alterações neuro-hormonais podem também influenciar no processo de remodelamento ventricular.

A mudança da forma elíptica para uma forma esférica ocorre assim que o processo de remodelamento se inicia. Concomitante, a massa e volume também são alterados. Medidas lineares de fração de ejeção, volume do VE e a extensão do remodelamento obtidas pela ecocardiografia têm apresentado ótima correlação prognóstica em pacientes com insuficiência cardíaca após infarto do miocárdio (40).

Embora índices de função ventricular, como a fração de ejeção calculada pelo ecocardiograma, sejam importantes na avaliação destes pacientes, o remodelamento ventricular após a estimulação crônica pode ter implicações na evolução destes pacientes.

1.6. O papel da dissincronia intra e interventricular

Distúrbios de formação e condução do impulso elétrico têm sido estudados e correlacionados com sintomas cardiovasculares por mais de dois séculos (41). O marcapasso de dupla câmara desenvolvido há duas décadas representou um grande avanço tecnológico, permitindo uma sincronização entre o estímulo atrial e ventricular, sendo então considerado um modelo mais fisiológico de estimulação. Entretanto, estudos multicêntricos (42-44) demonstraram que, apesar da manutenção da sincronia atrioventricular, o marcapasso dupla câmara não reduz a mortalidade

quando comparado com o tipo unicameral, e ainda melhora muito discretamente a progressão da insuficiência cardíaca e da fibrilação atrial. Por outro lado, estudos menores (45;46) com estimulação atrial isolada demonstraram redução do risco de fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e óbito quando comparados com a estimulação com dupla câmara.

Uma explicação para a inabilidade de se demonstrar vantagens da estimulação considerada fisiológica em relação à não-fisiológica poderia ser a ocorrência de um fator comum em ambos os modelos de estimulação: a dissincronia ventricular.

Sweeney e cols. (47) analisaram retrospectivamente pacientes que apresentaram piora da insuficiência cardíaca e fibrilação atrial após a randomização para estimulação por dupla câmara ou unicameral. Houve relação direta entre a estimulação do VD pela ponta independente do tipo de estímulo. Neste mesmo estudo, aqueles pacientes que apresentaram estimulação menos frequente do VD tiveram menor risco de internação por piora da insuficiência cardíaca e/ou fibrilação atrial.

O estudo DAVID (48) testou a hipótese de que a estimulação com marcapasso dupla câmara (DDD) com frequência cardíaca abaixo de 70 bpm teria melhor resultado quando comparado somente com a estimulação ventricular exclusiva como “backup” (VVI, 40 bpm). Este estudo foi interrompido precocemente justamente devido ao inesperado aumento de internação e óbito naqueles pacientes com o modo DDD. Sharma e cols. (49) também encontraram resultados semelhantes com pacientes randomizados para o modo DDD, mas com baixo índice de estimulação do VD.

Embora a discussão quanto ao modo de estimulação ainda continue, o papel da dissincronia eletromecânica está estabelecido, deixando para a ecocardiografia e para a eletrocardiografia o papel de diagnosticá-la.

1.7. A ecocardiografia na avaliação da dissincronia eletromecânica

Considerado o método principal na seleção de pacientes para a TRC, vários estudos têm sido feitos no sentido de selecionar da melhor forma possível aqueles que responderão à terapêutica.

Em estudo recente, Chung e cols. (50) avaliaram prospectivamente 467 pacientes selecionados para TRC por critérios ecocardiográficos de dissincronia em um período de seis meses, antes e após a TRC. O objetivo do estudo era avaliar a acurácia das diferentes modalidades de critérios ecocardiográficos. Foram incluídos critérios convencionais (Modo M, Doppler pulsátil) e critérios derivados do Doppler tecidual. O resultado deste estudo multicêntrico demonstrou baixa sensibilidade e especificidade dos 12 critérios derivados do ecocardiograma. Entretanto, novas técnicas, incluindo o ecocardiograma 3D, não foram estudadas.

Marsan e cols. (51) estudaram de forma prospectiva 60 pacientes já selecionados para TRC pelo ecocardiograma 3D. Avaliação antes e 48 horas após a TRC demonstrou que o ecocardiograma 3D em tempo real teve um alto valor preditivo para uma boa resposta à TRC, com sensibilidade de 88% e especificidade de 86%.

Soliman e cols.(52) quantificaram a dissincronia sistólica do VE pelo ecocardiograma 3D em tempo real em 84 pacientes adultos e em 60 adultos saudáveis. Os principais achados foram: o limite superior de normalidade do índice de dissincronia (IDR) foi de 8,5%; pacientes com QRS prolongados possuem IDR mais altos, embora tenha havido uma correlação fraca entre a duração do QRS e o índice de dissincronia; a reprodutibilidade do IDR depende da qualidade da imagem e IDR superior a 10% foi preditor de boa resposta à TRC.

Comparando oito modalidades pela ecocardiografia para determinar a prevalência de dissincronia e o segmento mais tardio em pacientes selecionados para a TRC, Faletta e cols. (53) encontraram também uma variabilidade grande entre os métodos. O estudo incluiu 63 pacientes adultos, havendo uma concordância muito baixa não só no diagnóstico como também no segmento tardio da dissincronia.

Apesar dos estudos de pacientes candidatos a TRC incluindo todas as modalidades ecocardiográficas, pouco se tem estudado quanto a pacientes com disfunção discreta e que receberam marcapasso devido ao BAVTC com o objetivo de não somente avaliar a dissincronia, mas também estabelecer alguma relação com o tipo de estimulação.

2. OBJETIVOS

- 1) Avaliar a concordância entre os diversos métodos ecocardiográficos na avaliação da dissincronia

- 2) Verificar uma possível associação entre o modo e o local de estimulação com o(s) segmento(s) ativado(s) mais tardiamente

- 3) Correlacionar o tempo de estimulação com a presença de dissincronia ventricular e de remodelamento ventricular

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Pacientes

Foram estudados na Unidade de Ecocardiografia do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pacientes portadores de marcapasso por BAVTC em acompanhamento clínico regular na Unidade de marcapasso clínico-cirúrgico.

3.2. Critérios diagnósticos de BAVTC

Foram utilizados os classicamente descritos por Yater e cols. (2):

- Pacientes jovens com bloqueio atrioventricular total com evidência de bradicardia na infância e ausência de condições que possam causar essa condição após o nascimento principalmente de origem infecciosa tais como difteria, febre reumática, sífilis congênita ou coréia.
- Detecção de bloqueio atrioventricular intrauterino ou ao nascimento;

Em ambas as situações associaram-se à documentação eletro ou ecocardiográfica de dissociação entre os átrios e ventrículos com frequência cardíaca atrial superior à ventricular.

3.3. Critérios de Inclusão

- Portadores de BAVTC;
- Implante de marcapasso por tempo igual ou superior a 6 meses;
- Acompanhamento clínico regular na instituição;
- Consentimento livre e esclarecido assinado pelo paciente ou responsável.

3.4. Critérios de Exclusão

- Eventos cardíacos isquêmicos nos últimos seis meses;
- Cardiopatia congênita complexa;
- Miocardite nos últimos seis meses;
- Miopatias e desordens metabólicas.

3.5. Grupo controle

Foram estudadas dez crianças saudáveis sem anomalia cardíaca estrutural e/ou funcional com idade e pesos semelhantes ao grupo pediátrico do grupo de estudo.

3.6. Avaliação clínica e revisão de prontuários

A avaliação clínica foi realizada com base na entrevista no momento do exame e os pacientes foram classificados com base na classe funcional (CF) da insuficiência cardíaca, segundo os critérios da New York Heart Association (NYHA) e no uso de medicação.

- Classes Funcionais da ICC
 - I – pacientes sem limitações às atividades físicas;
 - II – pacientes com discretas limitações às atividades físicas.
 - III – pacientes com importante limitação às atividades físicas.
 - IV – pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca ao repouso.

Dados demográficos, dados referentes ao marcapasso e ao ecocardiograma anterior ao implante do marcapasso foram obtidos pela revisão dos prontuários.

3.7. Eletrocardiograma de superfície (ECG)

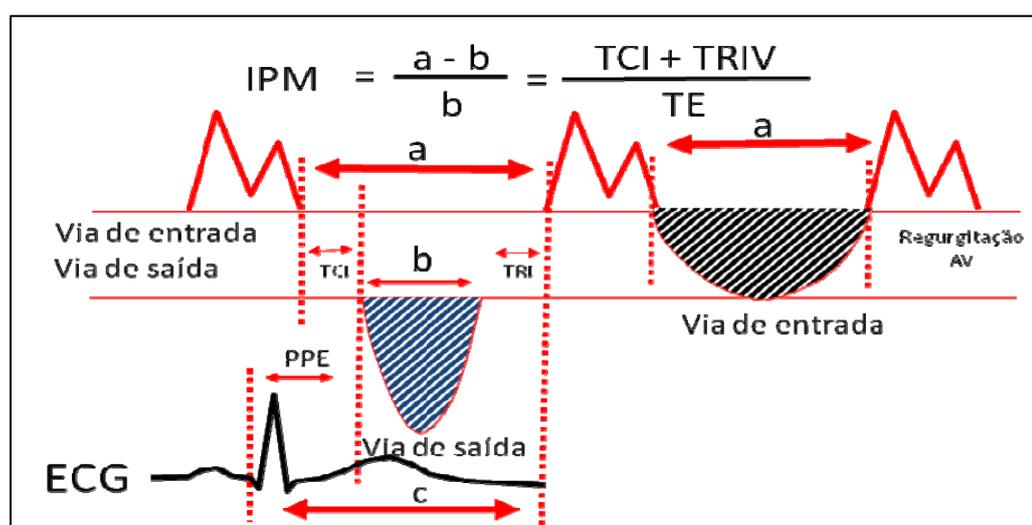
O ECG realizado na ocasião da consulta que antecedeu o ecocardiograma foi analisado para determinar a duração do QRS e a frequência cardíaca.

3.8. Ecocardiograma

Os estudos ecocardiográficos foram realizados no equipamento modelo IE33 (Philips Medical System, Bothell, Wa, US), equipado com transdutor eletrônico de frequência de 2,5 MHz para obtenção de imagens bidimensionais e das medidas de fluxos com as técnicas de Doppler pulsátil e de Doppler tecidual. Para a obtenção das imagens ecocardiográficas tridimensionais e do cálculo do índice de dissincronia ventricular foi utilizado transdutor tridimensional matricial com frequência de 1 a 3 MHz. As imagens do ventrículo esquerdo foram adquiridas em repouso, com o paciente posicionado em decúbito lateral esquerdo monitorizado com eletrocardiograma contínuo, nos planos paraesternal longitudinal, transversal (eixo curto) ao nível dos músculos papilares, apical quatro e duas câmaras. As imagens obtidas em pelo menos cinco batimentos consecutivos foram registradas durante apnéia e gravadas em 'compact disc'. Para a análise tridimensional, a partir do plano apical foi adquirido um bloco durante quatro batimentos cardíacos em apnéia após o fim da expiração. A profundidade e a angulação do transdutor foram ajustadas em cada paciente para englobar o ventrículo esquerdo por inteiro.

Todas as medidas foram comparadas com valores normais indexados pela superfície corpórea usando o escore z (54). Dilatação ventricular foi considerada quando o diâmetro diastólico do VE estivesse maior ou igual a +2 escore z. Os volumes diastólico e sistólico do VE e a fração de ejeção foram calculadas a partir das imagens nos planos apical quatro e duas câmaras usando o método de Simpson modificado (55). A disfunção sistólica do VE foi definida quando a fração de ejeção

do VE estivesse abaixo de 55%. A fração de encurtamento do VE ($\Delta D\%$) foi calculada pelo modo-M. O índice de performance miocárdica (IPM) do VE e do VD foi calculado de acordo com a descrição original do índice de Tei (56), segundo a fórmula abaixo:



O intervalo a obtido entre o fim e o início do fluxo diastólico mitral (ou tricúspide) ao Doppler pulsátil compreende a soma do tempo de contração isovolumétrica (ICT), tempo de ejeção (ET) e tempo de relaxamento isovolumétrico (IRT). O intervalo b refere-se ao tempo de ejeção do VE (ou VD). O ET é obtido pela duração do fluxo sistólico da VSVE (VSVD) ao Doppler pulsátil. Então, a soma entre o tempo de relaxamento isovolumétrico (IRT) e o tempo de contração isovolumétrica (ICT) foi obtida subtraindo-se b de a. Dividindo-se esse valor pelo tempo de ejeção ($\frac{a-b}{b}$), obteremos o índice de performance miocárdica, que combina análise da função sistólica e diastólica do VE e do VD. Os valores considerados normais para o VE devem ser $\leq 0,39$ e para o VD $\leq 0,28$ (57).

O remodelamento ventricular esquerdo foi determinado pelo índice de massa do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea (g/m^2). Considera-se remodelamento concêntrico em homens quando o índice de massa é ≤ 95 g/m^2 e ≤ 115 g/m^2 em mulheres (58;59). Ainda para caracterizar o remodelamento, foi calculado o índice de esfericidade dividindo-se o volume diastólico final do VE pelo volume de uma esfera, na qual o diâmetro (D) corresponderia à medida do comprimento do VE medido pelo plano apical quatro câmaras partindo do centro do anel mitral ao endocárdio na ponta do VE. O volume da esfera foi calculado através da fórmula $4/3\pi(D/2)^3$ (60). Outro critério utilizado foi o índice de conicidade, dividindo-se o volume diastólico final do VE pelo volume de um cone, o qual foi calculado pela fórmula $1/3\pi(D/3)^2h$, onde D (distância do anel mitral medida no plano apical quatro câmaras) é a base do cone e “h” a altura (comprimento do VE entre o anel mitral e o endocárdio da ponta do VE medida no plano apical quatro câmaras). O valor de corte para definir o remodelamento do VE foi definido como maior que 3,87 para o índice de conicidade e 0,28 para o índice de esfericidade (61).

3.8.1. Velocidades miocárdica e anular (Doppler tecidual)

O registro do Doppler tecidual foi obtido com o volume da amostra do Doppler pulsátil (menor que 5 mm) posicionado na junção do VE com o anel valvar mitral nas projeções apical 4 e 2 câmaras, para a análise dos segmentos basais das paredes septal, lateral, inferior e anterior do ventrículo esquerdo, e do segmento basal

da parede livre do ventrículo direito. Assim, foram identificados a onda sistólica positiva (Sm) e dois picos diastólicos, um durante a diástole precoce (Em) e outro durante a contração atrial (Am) (figura 1).

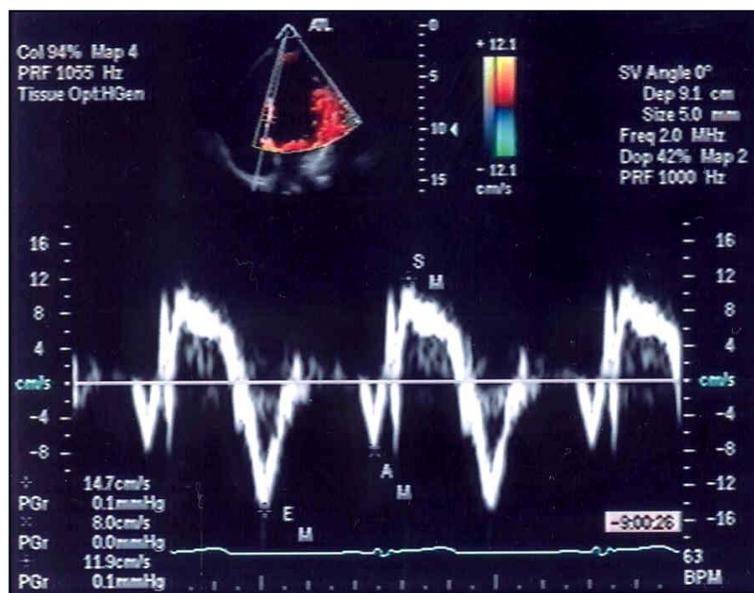


Figura 1. Doppler tecidual obtido na junção do septo interventricular com o anel mitral demonstrando as ondas diastólica (Em, Am) e sistólica Sm.

3.8.2. Método para análise de dissincronia ventricular

Para a determinação de dissincronia intra e interventricular foi utilizado o protocolo do Hospital Saint Mary, Imperial College of Medicine, Londres, GB (62), associado à mensuração do índice de dissincronia ventricular esquerda medida com o emprego da ecocardiografia tridimensional.

A sincronia eletromecânica intra e interventricular foram avaliadas pela medida do intervalo QS (medido a partir do início do complexo QRS até o pico da onda S evidenciada ao Doppler tecidual) entre as paredes do ventrículo esquerdo (sincronia intraventricular), assim como a mensuração do intervalo QS na parede lateral do ventrículo direito e comparado com os intervalos do ventrículo esquerdo (sincronia interventricular) (figura 2). Os intervalos QS do ventrículo esquerdo foram medidos em oito segmentos: quatro basais (ânulo- valvar mitral) e quatro na porção média das paredes anterolateral, septal inferior, inferior, anterior, (análise de 8 segmentos). O intervalo QS ventricular direito foi medido no segmento basal da parede lateral do ventrículo direito (ânulo-valvar tricúspide).

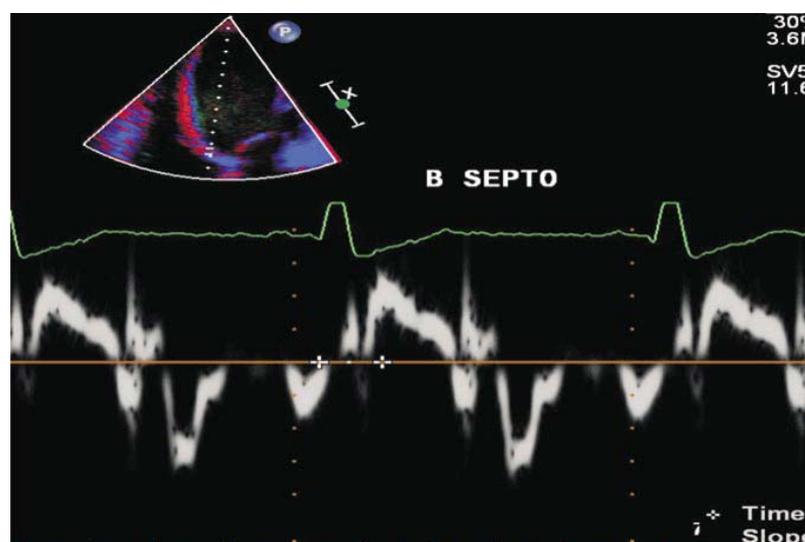


Figura 2. Medida do intervalo QS em segmento septo basal do VE. Amostra do Doppler pulsátil posicionado na junção do VE com o anel mitral.

3.8.3. Diagnóstico de dissincronia cardíaca

Foi feito de acordo com a descrição prévia da literatura (62) e compreendem:

- 2 critérios maiores;
- 1 critério maior e 3 critérios menores;
- 4 critérios menores

3.8.3.1. I - Critérios maiores

a) Dissincronia intraventricular esquerda:

- Doppler tecidual - intervalo eletromecânico QS > 65 ms (maior diferença entre os intervalos QS das paredes do ventrículo esquerdo).

b) Dissincronia interventricular

- Doppler tecidual: $\{(N1 - N2) + N3\} > 100\text{ms}$

onde

N1 = intervalo eletromecânico QS do VD;

N2 = menor intervalo eletromecânico QS do VE;

e N3 = maior diferença entre os intervalos do VE.

3.8.3.2. II- Critérios menores

a) Dissincronia intraventricular esquerda

- Doppler tecidual - intervalo eletromecânico QS > 40 ms (maior diferença entre os intervalos das paredes do ventrículo esquerdo).

b) Dissincronia interventricular

- Doppler tecidual: $\{ (N1 - N2) + N3 \} > 40$ ms

onde

N1 = intervalo eletromecânico QS do VD;

N2 = menor intervalo eletromecânico QS do VE

E N3 = maior diferença entre os intervalos do VE.

c) Doppler pulsátil

- Redução no tempo de enchimento ventricular (< 40% da duração do ciclo cardíaco);
- Duração do tempo aórtico de pré-ejeção > 140 ms;
- Dissincronia interventricular - diferença entre os intervalos eletromecânicos (Doppler pulsado) aórtico e pulmonar > 40 ms .

(Figuras 3 e 4)

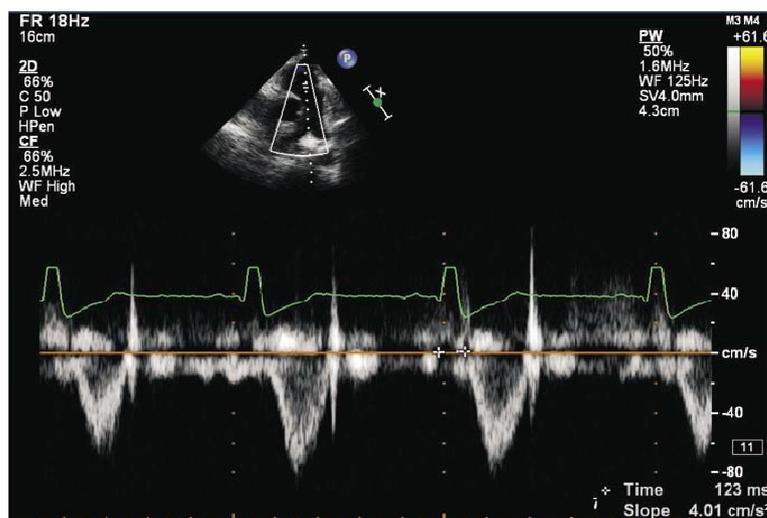


Figura 3. Medida do tempo de pré-ejeção pulmonar. Projeção paraesternal transversal com a amostra do volume do Doppler pulsátil posicionada na via de saída do ventrículo direito.

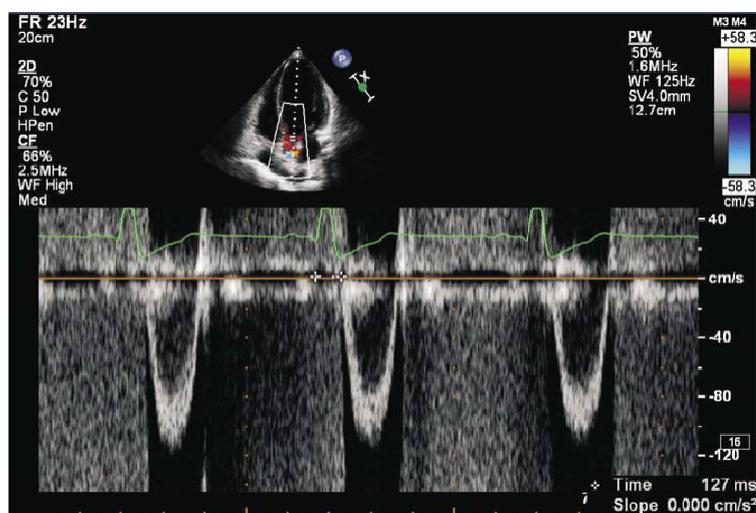


Figura 4. Medida do tempo de pré-ejeção aórtico. Projeção apical 5 câmaras com a amostra do volume do Doppler pulsátil posicionada na via de saída do ventrículo esquerdo

3.8.4. Técnica ecocardiográfica tridimensional em tempo real

As imagens tridimensionais foram obtidas em tempo real em formato de uma pirâmide. A partir dos discos de armazenamento em um computador equipado com o software para análise tridimensional (QLAB, 3DQ-Advanced, version 6.0, Philips, Andover, Medical System, US) as imagens em dois planos, apical quatro e duas câmaras foram extraídos do volume total da pirâmide. De acordo com o eletrocardiograma, o fim da diástole e o fim da sístole foram selecionados para a reconstrução tridimensional. Cinco marcadores anatômicos foram manualmente identificados: dois pontos opostos no anel mitral (tanto no plano apical 4 e 2 câmaras) e um ponto identificando o ápice do VE. Após a identificação manual destes pontos, o programa automático de detecção das bordas endocárdicas reconstruiu o modelo volumétrico tridimensional. Ajustes manuais foram feitos quando necessários, sempre orientados pela mudança do quadro e comparados com a posição do endocárdio. O mesmo procedimento foi feito no fim da sístole. A fração de ejeção do VE foi então calculada a partir dos volumes diastólico e sistólico.

O volume global do VE foi então dividido em 17 segmentos de acordo com a definição da Sociedade Americana de Ecocardiografia (seis segmentos basais, seis na porção média e cinco apicais). O índice de dissincronia (IDR) foi calculado como desvio padrão do intervalo de tempo entre a onda R do eletrocardiograma e o volume regional mínimo para os 16 segmentos (seis basais, seis médios e quatro apicais, pois o segmento apical 17 foi excluído) (Figura 5) (63).

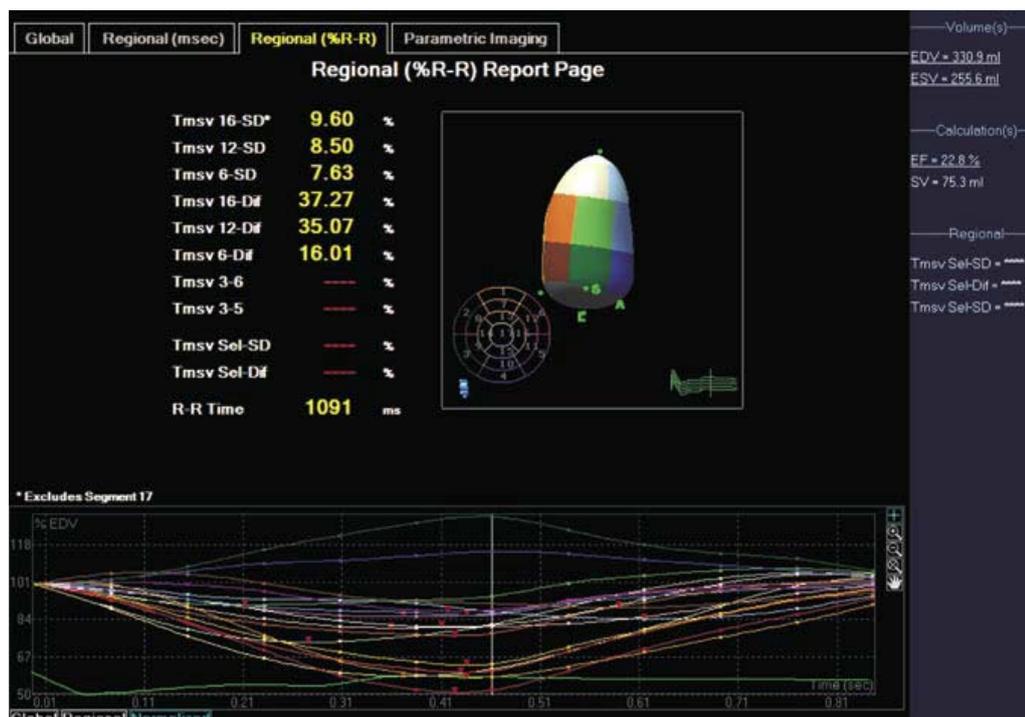


Figura 5. As curvas de variação volumétrica dos 16 segmentos miocárdicos em função do tempo são demonstradas nesta figura. O índice de dissincronia foi calculado em 9,60% (análise de 16 segmentos), denotando dissincronia significativa ($VN < 5\%$)

3.9. Métodos estatísticos

As variáveis contínuas de distribuição normal foram expressas como média e desvio padrão. O método de Pearson foi usado para estabelecer correlações entre variáveis contínuas e o índice de dissincronia 3D. O teste de Qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para correlacionar a dissincronia pelo Doppler com as outras variáveis. Teste t de Student foi usado para comparar os parâmetros

ecocardiográficos entre o grupo controle e o grupo de pacientes com BAVTC e MP.

Valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

4. RESULTADOS

4.1. Pacientes

Cinquenta pacientes com BAVTC foram estudados. A idade média foi de 21,4 anos (mínimo 6 meses e máximo 62,2 anos, DP 13,4 anos). Vinte e seis pacientes (51%) tinham idade acima de 18 anos. Em relação ao sexo, 34% eram do sexo feminino. O peso variou de 6,4 kg a 95 kg (média de 51,2 kg, DP 21,6) (tabela 1). Em relação à classe funcional, 8 pacientes (16%) estavam em classe funcional III, em uso de medicação para insuficiência cardíaca (diurético, vasodilatador e beta-bloqueador). Entre os 24 pacientes abaixo de 18 anos, em quatro pacientes (16,6%) o diagnóstico de BAVTC foi feito pelo ecocardiograma fetal e o lúpus materno foi confirmado pela presença de anticorpos anti-Ro. As características clínicas da população estudada encontram-se na tabela 1.

Tabela 1: Características clínicas da população estudada

Características basais da população (n=50)					
	Média	Mediana	Min	Máx	DP
Idade (meses)	257,8	236,0	6,00	746,0	161,7
Peso (kg)	51,5	53	6,40	95,00	21,60
Altura (cm)	151,4	160,0	64,50	185,0	26,5
Superfície corpórea (m ²)	1,44	1,545	0,33	2,0	0,41
Idade no implante do Marcapasso (meses)	133,78	93,5	0,00	619,00	134,6
Tempo de Marcapasso (meses)	121,5	114	6,00	284,00	67,7
QRS estimulado (ms)	159,62	156,5	92,00	277,0	28,19
Frequência cardíaca (bpm)	73,8	73,8	60,0	126,0	13,87

As características do grupo controle estão descritas na tabela 2.

Tabela 2. Características clínicas do grupo controle

Características basais do grupo controle (n= 10)					
	Media	Mediana	Min	Máx	DP
Idade (meses)	102	126	6,00	228,0	81,1
Peso (kg)	38,1	43,5	6,5	75	26,74
Altura (cm)	110,8	121,4	30,0	167,00	47,8
Superfície corpórea (m ²)	1,026	0,98	0,24	1,8	0,63
Frequência cardíaca (bpm)	97,2	82	58	149	33

4.2. Marcapasso

A idade na época do implante do MP variou de 18 dias a 51,5 anos (média de 11,1 anos e DP 11,2 anos). O tempo de estimulação variou de 6 meses a 23,6 anos (média de 10,3 anos e DP 5,7) (gráfico 1). A frequência cardíaca variou de 60 a 126 bpm (média de 73,9, DP 13,9). A duração do QRS estimulado variou de 92 ms a 277 ms (média de 159,6, DP 29,2). A localização do eletrodo foi determinada de acordo com a radiografia de tórax disponível. Em relação às características do MP, houve predomínio dos endocárdicos (86%), sendo 22 (43%) tipo VVI e 28 (54,9%) do tipo DDD. As localizações dos eletrodos no VD foram: 5 (10%) localizados no septo interventricular alto; 13 (26%) no septo médio; 7 (14%) no septo baixo; 7(14%) na

ponta do VD, 10 (20%) na parede diafragmática e 1 (2,0%) na via de saída. Em 6 pacientes (12%) o MP estava no epicárdico do VE (parede lateral) (tabela 3).

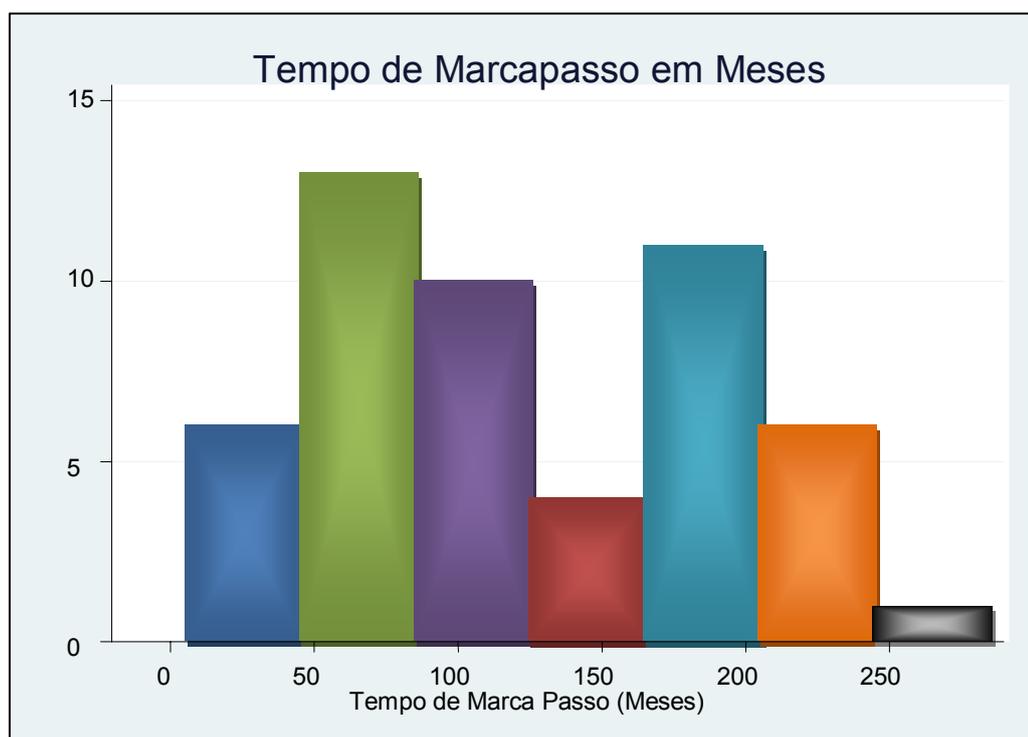


Gráfico 1. Distribuição dos pacientes de acordo com o tempo de marcapasso em meses

Tabela 3. Características do marcapasso

Tipo de estímulo	N	%
VVI	22	45
DDD	28	55
<i>Local do Marcapasso</i>		
Endocárdico	44	87
Epicárdico	6	13
<i>Localização do eletrodo</i>		
Septo Alto (VD)	5	10
Septo Medio (VD)	13	26
Septo Baixo (VD)	7	14
Ponta do VD	7	14
Parede Diafragmática (VD)	10	20
Via de saída (VD)	1	2
Epicárdico	6	12

4.3. Ecocardiograma

Disfunção ventricular esquerda identificada pelo método bidimensional de Simpson Modificado esteve presente em 16 pacientes (32%) e pelo ecocardiograma tridimensional em 20 pacientes (40%). Entre estes pacientes, somente 2 apresentavam disfunção previa ao implante do MP. O diâmetro diastólico final do VE medido por meio do Modo-M variou de 25 a 83 mm (Média de 48,6 mm, DP 9,5 mm). A dilatação ventricular de acordo com o escore Z (acima de 2), foi mais

frequente nos pacientes acima de 18 anos (5 crianças versus 7 adultos) (gráfico 2). O volume médio do VE indexado pela superfície corpórea foi de 80,4 ml/m² (mínimo de 47,3 ml/m² e máximo de 187ml/m² (gráfico 3). A massa do VE indexada pela superfície corpórea variou de 46,2 g/ m² a 230,3 g/ m², média de 84,3 g/ m². Em relação à função sistólica, a fração de ejeção variou de 29 a 79% (média de 58,9%, DP 10,5%). A fração de encurtamento média foi de 35,6% (mínimo de 16 e máximo de 45%, DP 5,3%). O índice de performance miocárdica do VE médio foi de 0,35 (mínimo 0,04, máximo 0,81, DP 0,16) e do VD, 0,27 (mínimo 0,03, máximo 0,79, DP 0,14). Dezesesseis pacientes (32%) apresentaram disfunção do VE pelo IPM (tabela 4).

A fração de ejeção pelo 3D variou de 24 a 72% (média de 57% e DP 10,2%) (tabela 3). Insuficiência mitral de grau discreto foi encontrada em 20 pacientes e em grau moderado em 9 pacientes. Havia um paciente com prótese mecânica em posição mitral.

O remodelamento do VE de acordo com a relação massa/volume esteve presente em 23 pacientes (45%). Ainda, houve alteração geométrica do VE de acordo com índice de esfericidade em 25 pacientes (50%) e pelo índice de conicidade em 26 (51%).

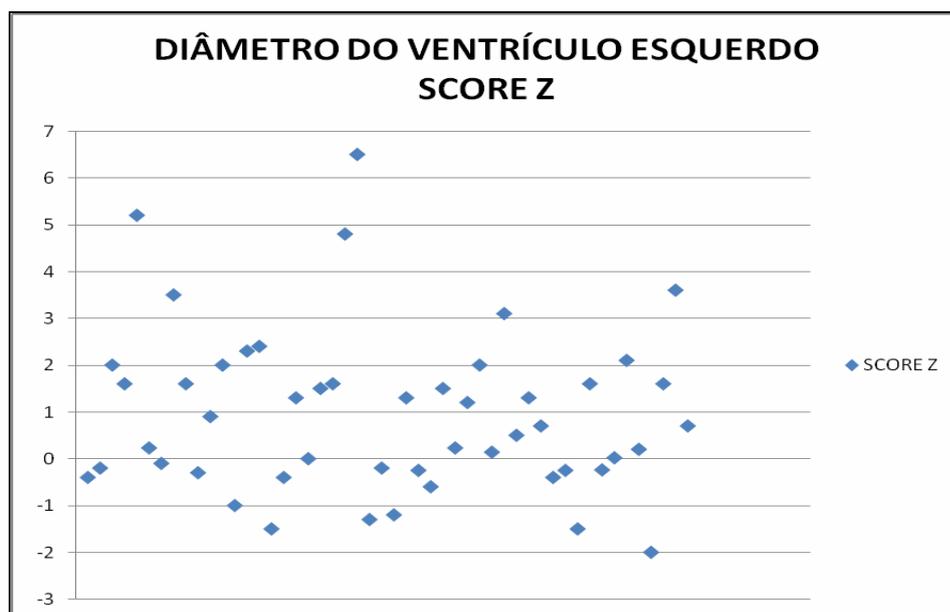


Gráfico 2. Distribuição dos pacientes de acordo com o escore Z do diâmetro do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea.

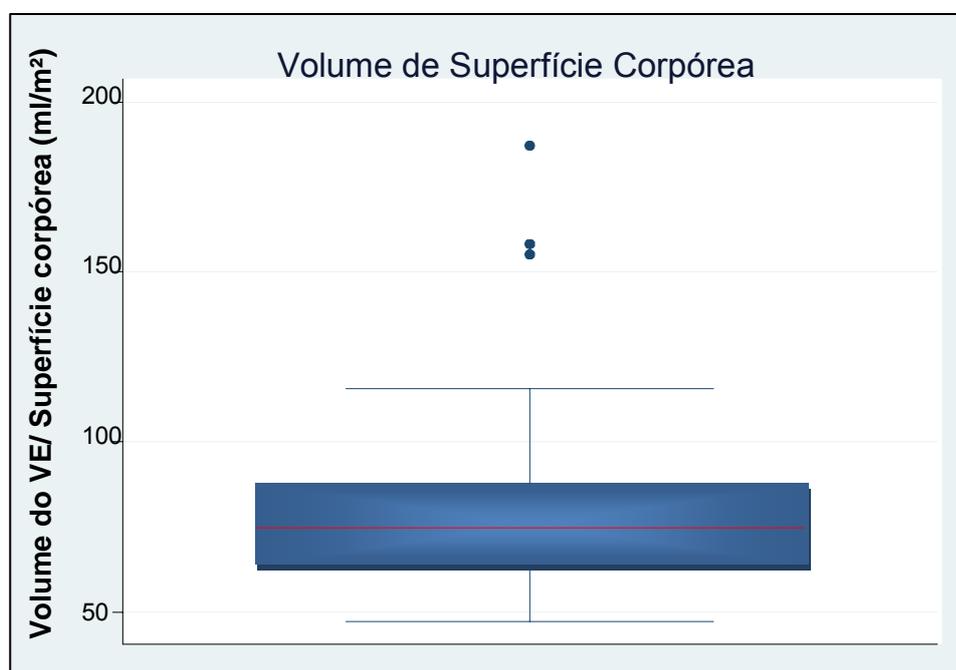


Gráfico 3. Distribuição dos pacientes de acordo com o volume do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea.

Tabela 4. Características ecocardiográficas dos pacientes com BAVTC (1)

	Média	DP	Min	Max
DDVE (mm)	48,08	8,8	25	83
Volume VE/Superfície Corpórea (ml/m ²)	78,85	25,25	47,27	187,03
Massa VE/Superfície Corpórea (g/m ²)	83,85	32,19	46,2	230,35
Fração Encurtamento VE (%)	35,61	5,28	16	45
Fração de Ejeção (Simpson) (%)	57,9	9,66	29	77
IPM VE	0,35	0,16	0,04	0,81
IPM VD	0,27	0,14	0,03	0,79

3D: ecocardiograma tridimensional; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DP: desvio padrão; IPM: índice de performance miocárdica

4.4. Dissincronia eletromecânica

4.4.1. Prevalência de acordo com os diferentes métodos estudados

4.4.1.1. Doppler tecidual pulsátil e Doppler pulsátil

As medidas dos intervalos QS intraventricular, nos segmentos basal e médio e do intervalo interventricular estão descritos na tabela 5. A avaliação pelo Doppler pulsátil da dissincronia intraentricular do VE pela medida do tempo de pré-ejeção aórtica variou de 60 a 275 ms (média de 151ms, DP 38,5). A diferença entre os

tempos de pré-ejeção aórtico e pulmonar variou de 3 a 95 ms (média de 37,2, DP 19,6).

De acordo com os critérios de dissincronia (2 critérios maiores ou 1 maior e 3 menores e/ou 4 menores), 14 pacientes (28%) apresentaram atraso eletromecânico significativo (dissincronia).

Tabela 5. Características ecocardiográficas dos pacientes com BAVTC – medidas pelo Doppler tecidual

Intervalo QS	Mínimo (ms)	Máximo (ms)	Média	DP
QS intra VE basal	19	169	70,1	29,7
QS intra VE médio	19	239	101,3	44,7
QS interVE-VD basal	37	293	134,4	51,09

4.5. Ecocardiograma tridimensional

Considerando o valor de corte do índice de dissincronia pelo ecocardiograma tridimensional (IDR) maior que 5% como critério para dissincronia intraventricular, 12 pacientes (23,5%) apresentaram dissincronia intraventricular esquerda. A média do IDR entre os 50 pacientes foi de 3,93% (DP 3,39). A média de excursão dos 16 segmentos foi de 4,43 mm (DP da média 2) (tabela 6 e Figura 6).

Tabela 6. Parâmetros do ecocardiograma tridimensional dos pacientes com BAVTC e MP

Parâmetro	Média	DP	Min	Max
Fração Ejeção VE 3D (%)	56,96	10,24	24,00	72,00
Índice de Dissincronia 3D	3,93	3,39	0,91	17,05
Paramétrico- Excursão Min (mm)	-4,07	2,32	-10,20	1,80
Paramétrico- Excursão Max (mm)	12,21	3,85	4,20	22,90
Paramétrico Excursão DP	3,63	1,10	1,6	6,3
Média	4,43	2,04	-1,7	7,7
R-R (ms)	1016	337	296	1540
Índice de esfericidade	0,55	0,38	0,17	1,94
Índice de conicidade	4,76	2,25	1,73	10,52

3D: ecocardiograma tridimensional; DP: desvio padrão; ms: milissegundos; R-R: intervalo RR; VE: ventrículo esquerdo

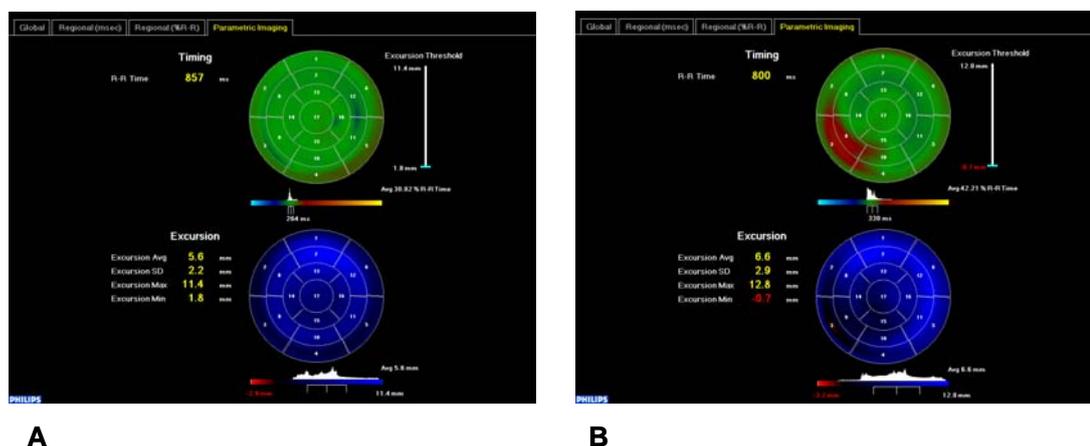


Figura 6. Ilustração da avaliação da dissincronia sistólica do VE pela imagem paramétrica obtida pelo ecocardiograma tridimensional em um paciente sem dissincronia após implante de marcapasso (A) e com dissincronia (B), representada pelo atraso dos segmentos 3 e 9, codificados em vermelho.

A avaliação da função ventricular pela medida da FEVE pelo ecocardiograma tridimensional apresentou boa correlação com as medidas bidimensionais pelo Método modificado de Simpson ($\kappa=0,75$, DP 0,095) e pelo ecocardiograma 3D (gráfico 4).

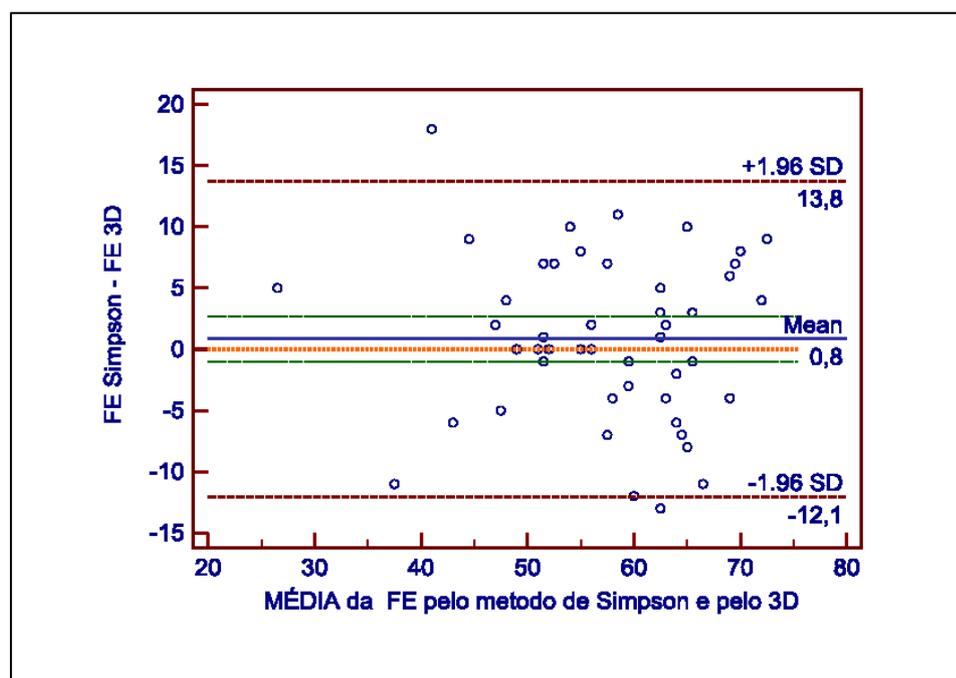


Gráfico 4. Gráfico de Bland-Altman da diferença das medidas da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson modificado e pelo ecocardiograma tridimensional (3D), representados no gráfico em relação à média dos valores obtidos pelos dois métodos.

4.6. Concordância entre os métodos

Houve uma boa concordância entre o Doppler (tecidual e pulsátil) e o ecocardiograma tridimensional na determinação da dissincronia mecânica (Kappa = 0,735, $p < 0,001$) (tabela 7).

Tabela 7. Correlação entre o ecocardiograma tridimensional e o Doppler (tecidual e pulsátil) para avaliação da dissincronia mecânica

		Dissincronia Doppler		total
		não	sim	
Dissincronia 3D	não	35 (89,7%)	4 (10,3%)	39
	sim	1 (9,1%)	10 (90,9%)	11
total		36 (72%)	14 (28%)	50

4.6.1. Fatores relacionados com a presença de dissincronia

4.6.1.1. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Houve uma correlação linear negativa significativa entre a FEVE e o índice de dissincronia (Correlação de Pearson, $p = 0,000001$; $r = -0,58$) (gráfico 5).

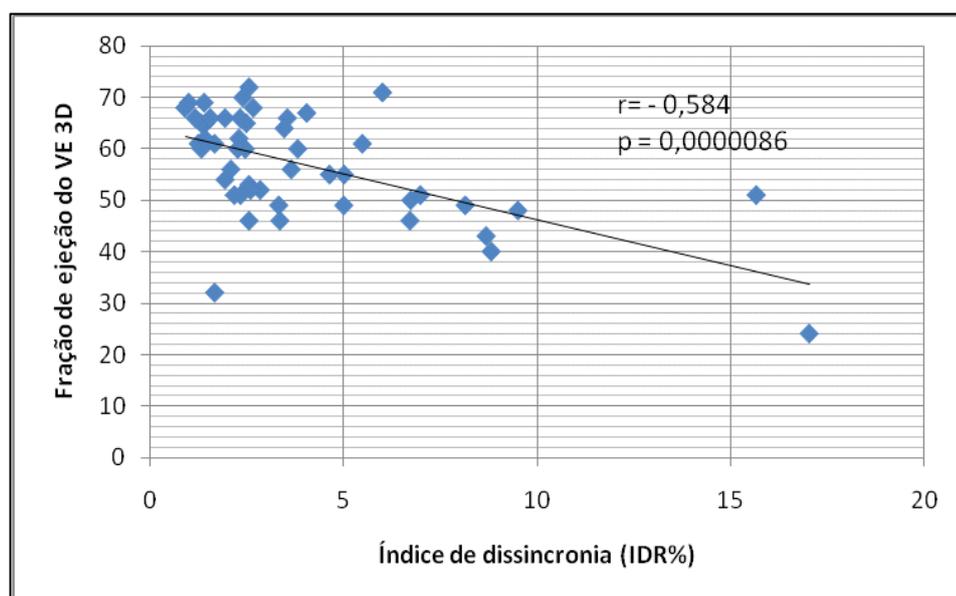


Gráfico 5. Correlação entre o Índice de dissincronia (IDR%) e a fração de ejeção pelo ecocardiograma tridimensional.

4.6.1.2. Intervalo RR

A duração do ciclo cardíaco (intervalo RR) obtida pelo ecocardiograma tridimensional apresentou uma correlação negativa significativa com o índice de dissincronia3D (IDR) (Coeficiente de correlação de Pearson, $r = -0,74$, $p = 0,00119$) (gráfico 6).

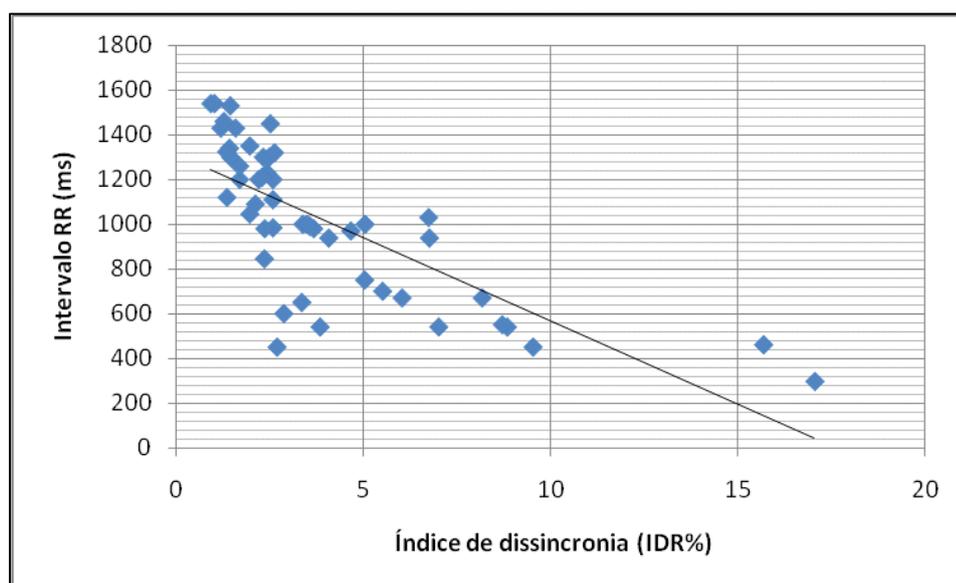


Gráfico 6. Correlação entre o Índice de dissincronia (IDR%) e o intervalo RR

4.6.1.3. Remodelamento ventricular

Ambos os índices de remodelamento, esfericidade e conicidade se correlacionaram com a disfunção ventricular ($p = 0,005$ e $0,003$ respectivamente). Entretanto, não houve correlação significativa entre a mudança da forma do VE e a presença de dissincronia pelo ecocardiograma 3D (gráfico 7).

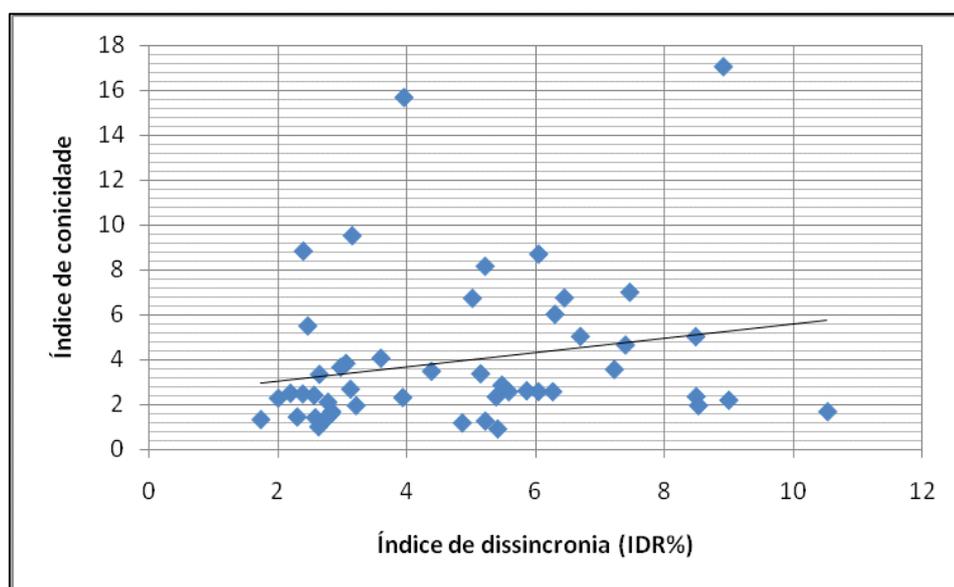


Gráfico 7. Correlação entre o índice de dissincronia (IDR%) e o índice de conicidade

4.6.2. Comparação entre os parâmetros funcionais do VE e o IDR entre pacientes menores que 18 anos e o grupo controle

Os diversos parâmetros ecocardiográficos de avaliação funcional do VE em pacientes com idade abaixo de 18 anos foram comparados com um grupo controle, pareado para idade, gênero e peso. Houve claramente diferença no remodelamento ventricular pelos índices de esfericidade e conicidade, como também pelas medidas dos volumes indexados pela SC (tabela 8).

Tabela 8. Avaliação da dissincronia e do remodelamento ventricular nos pacientes com bloqueio atrioventricular total congênito e marcapasso abaixo de 18 anos com o grupo controle

	BAVT e MP < 18 anos	Controle	p
n	24	10	
Idade	125,2+-59,4	102,1+-81,1	0,362
Frequência cardíaca	77,5	82	0,214
DDVE (mm)	43	38,5	0,161
Vol VE/SC (ml/m ²)	78,5+-25,6	54,12+-14,0	0,0005
Índice de esfericidade	0,72	0,187	<0,001
Índice de conicidade	8,33	2,479	<0,001
IDR	2,31	1,66	0,031
Intervalo RR (ms)	851	732	0,113

4.6.3. Tempo de marcapasso, tipo de estímulo, localização do eletrodo

Não houve correlação entre o tempo de marcapasso, idade do implante e a presença de dissincronia.

Em relação ao tipo e local do eletrodo (endocárdico no septo alto, médio, baixo, parede diafragmática e ponta do VD, epicárdico na parede lateral do VE), não houve correlação entre o local do estímulo do marcapasso e o segmento tardio nos pacientes que apresentaram dissincronia pelo ecocardiograma tridimensional de acordo com a avaliação paramétrica.

Analisando o local do estímulo inicial pela posição do eletrodo e os segmentos ativados tardiamente em todos os pacientes, quando o estímulo inicia-se

no septo baixo, os segmentos mais tardios localizam-se justamente na porção basal do VE (gráfico 8).

A estimulação a partir do septo alto, médio, parede diafragmática e epicárdio pela parede lateral do VE não apresentou diferença entre os segmentos que pudesse sugerir uma sequência de ativação uniforme.

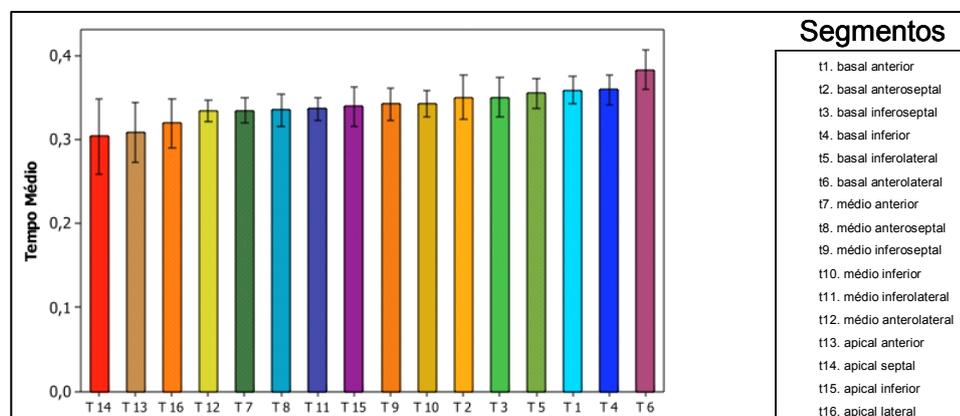


Gráfico 8. Comparação dos tempos nos territórios para o eletrodo na posição Septo Baixo

5. DISCUSSÃO

Na avaliação transversal de pacientes com BAVTC submetidos ao implante de marcapasso, a presença de dissincronia ventricular esquerda correlacionou-se com a presença de disfunção ventricular avaliada tanto pelo ecocardiograma tridimensional como pelo Doppler tecidual.

A disfunção ventricular esquerda tem sido correlacionada em momentos distintos na presença de BAVTC, ou seja, pré-implante de marcapasso e na evolução da doença, independente do implante de marcapasso (12).

Estudos anteriores com objetivo de avaliar evolutivamente a função do VE após estimulação crônica têm demonstrado prevalências mais baixas de disfunção ventricular esquerda. Udink ten Cate FE e cols. (21) avaliaram retrospectivamente pacientes com BAVTC que receberam MP em um follow-up de 10 ± 7 anos e encontraram 8% destes com fração de encurtamento abaixo de 25%. Entre estes pacientes não havia nenhum com disfunção prévia. Embora o tempo de seguimento não seja muito diferente, no presente estudo a avaliação da função ventricular foi feita de forma mais adequada, calculando-se a FEVE através do método de Simpson modificado e através do ecocardiograma 3D. A mudança de geometria ventricular e a própria dissincronia entre a parede septal e posterior invalidam medidas feitas pelo modo-M.

De forma semelhante, Kim e cols. (24) encontraram somente 10% de disfunção de VE após 10 anos de MP. Neste mesmo estudo, a estimulação pela ponta do VD e a duração do QRS foram fatores preditivos de disfunção ventricular. No presente estudo, em uma população com um tempo mais prolongado de estimulação (média de 10,3 anos, mínimo de 6 meses e máximo de 23 anos) e idade média de implante de 11,1 anos, observamos uma prevalência de disfunção de VE de 32%.

Apesar do caráter transversal do estudo, retrospectivamente revisamos a FEVE dos 16 pacientes com FEVE abaixo de 55%. Somente 2 pacientes já apresentavam disfunção anterior ao implante de MP, ou seja, após o implante houve deterioração da função sistólica do VE.

Apesar de controverso o papel dos anticorpos maternos anti-Ro e anti-La na Síndrome do Lúpus neonatal (4;20), no que diz respeito a evolução para cardiomiopatia dilatada, a inclusão de pacientes com diagnóstico fetal pode ter contribuído para uma incidência maior de disfunção ventricular. No nosso estudo, no grupo de pacientes abaixo de 18 anos, em 16% o diagnóstico foi confirmado através da sorologia. Em 3 dos 4 destes, houve evolução para disfunção ventricular. No estudo de Kim e cols. (24), apesar da incidência de apenas 6% de cardiomiopatia dilatada mesmo após o implante de MP, 76% eram anti-Ro, anti-La positivos.

A dissincronia mecânica foi encontrada em 28% dos nossos pacientes pelo ecocardiograma 3D. A relação entre a estimulação crônica pelo MP e o aparecimento da dissincronia foi também demonstrada por Thambo e cols. (14). Os autores avaliaram de forma prospectiva a deterioração da função ventricular em 23 adultos com BAVTC e MP após tempo médio de 10,3 anos. Houve uma menor incidência de pacientes com FEVE <55% (13% versus 38% do presente estudo). Apesar da incidência menor de disfunção, foi demonstrado que os pacientes apresentavam dissincronia intraventricular após o implante do MP, comparando-se com dados pré-implante e com grupo controle. Entretanto, deve-se ressaltar que no estudo citado, apesar do caráter prospectivo, a avaliação pré-implante de MP foi feita através de modo-M, o que é sujeito a erros devido à restrição da avaliação a somente 2 pontos do ventrículo. Além disso, não foram estabelecidos valores de corte para

dissincronia, mesmo com o uso de tecnologia mais apropriada (Doppler tecidual) na avaliação após estímulo crônico pelo MP. No nosso estudo, utilizamos critérios de dissincronia e de forma inédita a avaliação tridimensional foi utilizada. Além disso, uma correlação negativa significativa foi obtida entre o índice de dissincronia pelo ecocardiograma 3D e a FEVE estimada tanto pelo método modificado de Simpson como pelo 3D.

A estimulação crônica pelo MP (tempo de MP) não se correlacionou com a dissincronia em nosso estudo. Entretanto, Delgado e cols. (64) demonstraram em um grupo de 25 pacientes adultos com coração estruturalmente normal que o estímulo do MP pela ponta do VD causa de forma aguda alteração da sincronia ventricular esquerda e da função sistólica do VE. Friedberg e cols. (65) de forma semelhante demonstraram em crianças normais que o estímulo em um único local na ponta do VD, via de saída e/ou pelo epicárdio do VE produz dissincronia. Porém, neste modelo agudo não houve disfunção ou deterioração hemodinâmica. Em ambos os estudos, a avaliação ecocardiográfica foi feita por Doppler tecidual e ecocardiograma bidimensional. Portanto, do ponto de vista temporal, a dissincronia parece ser iniciada logo após o implante do MP, mas ainda permanece indefinido quando ocorre a disfunção ventricular.

O processo de remodelamento ventricular ocorreu em metade dos nossos pacientes, e se correlacionou de forma significativa com a dissincronia e com a FEVE. Entretanto, não houve correlação com o tempo e/ou idade no implante do MP. De forma prospectiva, Gebauer e cols. (66) avaliaram 41 pacientes com BAVTC e MP no VD em um período médio de 7,4 anos, com o objetivo de identificar preditores de remodelamento e/ou disfunção ventricular. O único preditor foi a

localização do eletrodo epicárdico no VD. O remodelamento ventricular foi definido somente pelas medidas do diâmetro diastólico do VE pelo modo-M e a função pela fração de encurtamento também pelo modo-M. No presente estudo, utilizamos a relação massa/superfície corpórea, índice de esfericidade e conicidade pelo eco 3D. A importância de índices mais refinados para caracterizar o remodelamento do VE de forma precoce foi demonstrada por Li e cols. (61). De forma prospectiva, foram estudados adultos pós infarto agudo do miocárdio (IAM) pelo eco 3D imediatamente após o IAM, 1 mês e 6 meses. O critério de remodelamento foi o aumento de 20% do volume diastólico final do VE em relação ao basal. O índice de conicidade com valor de corte de 3,87 apresentou uma sensibilidade e especificidade de 90,7 e 100% de prever remodelamento ventricular em um período de 6 meses de seguimento. O surgimento do ecocardiograma tridimensional em tempo real e o incremento de novas ferramentas para avaliação funcional nos últimos anos possibilitou de maneira inédita avaliar os pacientes no nosso estudo.

A quantificação da dissincronia intraventricular tem se tornado cada vez mais importante devido à possibilidade de tratamento dos pacientes em insuficiência cardíaca pela terapêutica de ressincronização. A duração do intervalo QRS tem sido questionada devido à presença de respondedores com QRS estreito (67). Por outro lado, o diagnóstico de dissincronia através das diversas técnicas ecocardiográficas tem sido questionado pela baixa reprodutibilidade. O estudo multicêntrico PROSPECT (“Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy”) (50) demonstrou uma baixa sensibilidade e especificidade das técnicas utilizadas, todas derivadas do modo-M e do Doppler (tecdual e pulsátil). Entretanto, uma limitação

entre as diversas deste estudo multicêntrico foi justamente a não inclusão do ecocardiograma tridimensional.

Desde a sua introdução, a tecnologia tridimensional tem evoluído com novas ferramentas para a avaliação funcional, novos transdutores e novos softwares para reconstrução volumétrica. Soliman e cols. (52) avaliaram a dissincronia através do ecocardiograma 3D em adultos com insuficiência cardíaca. De acordo com este estudo, houve uma correlação fraca entre a duração do QRS e o índice de dissincronia (IDR) ($r^2 = 0.07$, $p < 0,05$). Entretanto, houve uma boa reprodutibilidade na análise interobservador (10,2%). Neste mesmo estudo, um dos fatores relacionados à reprodutibilidade foi a qualidade da imagem. No nosso estudo, não tivemos dificuldades na aquisição das imagens para a posterior reconstrução tridimensional, o que se deve em grande parte à porcentagem de crianças incluídas (50% dos pacientes eram <18 anos). A baixa correlação com a duração do QRS também foi observada por Kapetanakis e cols. (68). Neste estudo, a dissincronia pelo ecocardiograma 3D foi significativamente prevalente nos pacientes com disfunção ventricular, independente da duração do QRS, e houve melhora da dissincronia e remodelamento reverso após a terapêutica de ressincronização.

A duração do intervalo QRS nos pacientes com BAVTC e MP está intrinsecamente prolongada, sendo excluída da análise dos nossos pacientes. Entretanto, utilizamos a avaliação pelos índices derivados do Doppler (convencional e tecidual).

A avaliação pelo Doppler tecidual da dissincronia tem sido útil na seleção e na monitorização de pacientes para a terapêutica de ressincronização. Utilizando índices baseados nesta técnica, Yu e cols. (69) demonstraram alto valor preditivo

tanto para melhora clínica como para remodelamento reverso após a ressincronização. A avaliação da dissincronia pelo Doppler (convencional e tecidual) foi facilitada na nossa população de estudo uma vez que a qualidade do sinal do Doppler é dependente da quantidade de quadros por segundo (“Frame rate”) e esta por sua vez depende da frequência cardíaca. Crianças possuem FC mais alta, o que proporciona uma melhor qualidade do Doppler. Entre os nossos pacientes, 14 (28%) preencheram o critério para dissincronia, sendo que em todos estes havia um atraso > 65 ms medido pelo intervalo QS entre dois segmentos opostos do VE. Bax e cols. (70) estudaram pacientes em estágio final de ICC e QRS > 120 ms submetidos à terapêutica de ressincronização pelo Doppler tecidual e concluíram que aqueles com atraso > 65 tiveram uma boa resposta à terapêutica.

Valores do IDR para população adulta normal foi estabelecido por Gimenes e cols. (71) levando-se em conta a divisão do VE em 16 segmentos. Neste estudo envolvendo 131 adultos saudáveis, os valores do IDR variaram de 0,29% a 4,88% (1,59+-0,99). Utilizamos um grupo controle pediátrico (< 18 anos) com um IDR que variou de 1% a 3,34% (1,88+-0,74), com diferença significativa em relação aos pacientes com BAVTC e MP ($p = 0,03$). Ainda no grupo controle, foram obtidos os índices de esfericidade e conicidade pelo ecocardiograma 3D, por não ter sido ainda estabelecido na literatura valores na população pediátrica.

A medida do intervalo RR pelo ecocardiograma 3D correlacionou-se de forma negativa com o IDR, demonstrando que pacientes com ciclos cardíacos mais longos estão sujeitos a apresentar dissincronia. O estudo DAVID (72) e posteriormente o estudo MOST (47) avaliaram de forma randomizada pacientes em diferentes tipos de estimulação, e demonstraram que pacientes com porcentagem de

estímulo do VD elevada apresentaram pior FEVE e maior incidência de dissincronia.

Embora não tenha sido significativa a correlação entre o local do eletrodo e o segmento ativado tardiamente, a possibilidade de avaliar individualmente os 16 segmentos do VE pela ecocardiografia tridimensional revelou uma falta de uniformidade na sequência de ativação. Provavelmente, esta não uniformização esteja de acordo com a falta de um consenso na descrição do arranjo tridimensional das fibras miocárdicas. O papel da arquitetura tridimensional das fibras miocárdicas na disseminação do impulso elétrico ressaltado por Taccardi e cols. (35) revelou que, diferentemente de uma propagação linear, o impulso se propaga de forma complexa em espiral. O potencial para o diagnóstico do(s) segmento(s) atrasado(s) pelo método é indiscutível, porém, na presença do MP não foi possível prever o segmento dissincrônico de acordo com o local do estímulo.

Estudos experimentais e clínicos têm enfatizado que o estímulo a partir da ponta do VD é responsável pela deterioração da função do VE (73;74). Outros possíveis locais de ativação têm sido discutidos na tentativa de minimizar os efeitos deletérios da disfunção e dissincronia mecânica. Flevari e cols. (75) estudaram 36 pacientes com BAVTC, e de forma randomizada estimularam a porção baixa do septo interventricular e a ponta do VD. O estímulo pelo septo apresentou menos dissincronia e melhor evolução após 1 ano de acompanhamento. Cano e cols. (76), por outro lado, randomizaram pacientes para estímulo pela porção média do septo e para a ponta do VD. Houve significativa diferença na dissincronia induzida pelo estímulo pela ponta do VD. Porém, não houve impacto na evolução clínica dos pacientes. Apesar do número pequeno de pacientes subdividido por local de

estímulo, comparando-se aqueles com eletrodo na ponta do VD e o restante, não observamos diferenças significativas na disfunção como na dissincronia apresentada.

6. CONCLUSÕES

1. Na avaliação de pacientes portadores de BAVTC e estímulo crônico por MP, a avaliação da dissincronia pelo Doppler tecidual apresentou excelente correlação com os achados do ecocardiograma tridimensional.
2. O local do implante do eletrodo do MP não foi preditor de dissincronia como também não houve correlação com o segmento de ativação tardia.
3. O tempo de marcapasso não se correlacionou com a dissincronia e a disfunção ventricular. Houve correlação entre a dissincronia, o remodelamento e a disfunção ventricular esquerda.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Schechter DC, Lillehei CW, Soffer A. History of sphygmology and of heart block. *Dis Chest* 1969;55:Suppl.
- (2) Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972;4(3):85-101.
- (3) Eronen M. Long-term outcome of children with complete heart block diagnosed after the newborn period. *Pediatr Cardiol* 2001;22(2):133-7.
- (4) Udink ten Cate FE, Breur JM, Cohen MI, Boramanand N, Kapusta L, Crosson JE, et al. Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):1129-34.
- (5) Bonnabeau RC, Jr., Lillehei CW. Development of controlled cardiac pacemaking. *Minn Med* 1969;52(5):871-4.
- (6) Friedman RA. Congenital AV block. Pace me now or pace me later? *Circulation* 1995;92(3):283-5.
- (7) Wiggers CJ. Some significant advances in cardiac physiology during the nineteenth century. *Bull Hist Med* 1960;34:1-15.
- (8) Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger JJ. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1883-8.

- (9) Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(8):2093-100.
- (10) Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(4 Pt 1):484-98.
- (11) Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, Smallhorn JF, Mullen JB, Silverman NH, et al. Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 2002;105(7):843-8.
- (12) Kertesz NJ, Friedman RA, Colan SD, Walsh EP, Gajarski RJ, Gray PS, et al. Left ventricular mechanics and geometry in patients with congenital complete atrioventricular block. *Circulation* 1997;96(10):3430-5.
- (13) Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW, Faris OP, McVeigh ER. Effects of single- and biventricular pacing on temporal and spatial dynamics of ventricular contraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(1):H372-H379.
- (14) Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110(25):3766-72.
- (15) Bleeker GB, Schaliij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony

- in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15(5):544-9.
- (16) Yu CM, Yang H, Lau CP, Wang Q, Wang S, Lam L, et al. Regional left ventricle mechanical asynchrony in patients with heart disease and normal QRS duration: implication for biventricular pacing therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(2 Pt 1):562-70.
- (17) Gorcsan J, III, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al. 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* 2008;21(3):191-213.
- (18) 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(20):2608-16.
- (19) Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan MJ. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation* 2005;112(7):992-1000.
- (20) Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP, Lopes MA, Aiello VD, Schultz R, et al. Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred-sixteen cases from a single institution. *Circulation* 2008;118(12):1268-75.

- (21) Udink ten Cate FE, Breur JM, Cohen MI, Boramanand N, Kapusta L, Crosson JE, et al. Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):1129-34.
- (22) Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995;92(3):442-9.
- (23) Scarpelli EM, Rudolph AM. The hemodynamics of congenital heart block. *Prog Cardiovasc Dis* 1964;6:327-42.
- (24) Kim JJ, Friedman RA, Eidem BW, Cannon BC, Arora G, Smith EO, et al. Ventricular function and long-term pacing in children with congenital complete atrioventricular block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(4):373-7.
- (25) Vatasescu R, Shalганov T, Paprika D, Kornyei L, Prodan Z, Bodor G, et al. Evolution of left ventricular function in paediatric patients with permanent right ventricular pacing for isolated congenital heart block: a medium term follow-up. *Europace* 2007;9(4):228-32.
- (26) Beaufort-Krol GC, Schasfoort-van Leeuwen MJ, Stienstra Y, Bink-Boelkens MT. Longitudinal echocardiographic follow-up in children with congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(11):1339-43.

- (27) Moak JP, Hasbani K, Ramwell C, Freedenberg V, Berger JT, DiRusso G, et al. Dilated cardiomyopathy following right ventricular pacing for AV block in young patients: resolution after upgrading to biventricular pacing systems. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(10):1068-71.
- (28) Karpawich PP, Rabah R, Haas JE. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22(9):1372-7.
- (29) Karpawich PP, Mital S. Comparative left ventricular function following atrial, septal, and apical single chamber heart pacing in the young. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(8 Pt 1):1983-8.
- (30) Takemoto Y, Hasebe H, Osaka T, Yokoyama E, Kushiyama Y, Suzuki T, et al. Right ventricular septal pacing preserves long-term left ventricular function via minimizing pacing-induced left ventricular dyssynchrony in Patients With normal baseline QRS duration. *Circ J* 2009;73(10):1829-35.
- (31) Victor F, Leclercq C, Mabo P, Pavin D, Deviller A, de PC, et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(2):311-6.
- (32) Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno A, Komeda M, Cox J, Flotats A, et al. Systolic ventricular filling. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(3):376-86.

- (33) Lunkenheimer PP, Redmann K, Anderson RH. The architecture of the ventricular mass and its functional implications for organ-preserving surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(2):183-90.
- (34) Coghlan HC, Coghlan AR, Buckberg GD, Cox JL. 'The electrical spiral of the heart': its role in the helical continuum. The hypothesis of the anisotropic conducting matrix. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29 Suppl 1:S178-S187.
- (35) Taccardi B, Lux RL, Ershler PR, MacLeod R, Dustman TJ, Ingebrigtsen N. Anatomical architecture and electrical activity of the heart. *Acta Cardiol* 1997;52(2):91-105.
- (36) Anderson RH, Becker AE, Tranum-Jensen J, Janse MJ. Anatomico-electrophysiological correlations in the conduction system--a review. *Br Heart J* 1981;45(1):67-82.
- (37) Jouk PS, Mourad A, Milisic V, Michalowicz G, Raoult A, Caillerie D, et al. Analysis of the fiber architecture of the heart by quantitative polarized light microscopy. Accuracy, limitations and contribution to the study of the fiber architecture of the ventricles during fetal and neonatal life. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(5):915-21.
- (38) Notomi Y, Srinath G, Shiota T, Martin-Miklovic MG, Beachler L, Howell K, et al. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation* 2006;113(21):2534-41.

- (39) Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):569-82.
- (40) Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997 Feb 8;349(9049):375-80.
- (41) Osler W. Stokes-Adams disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002;7(1):79-81.
- (42) Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(19):1385-91.
- (43) Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346(24):1854-62.
- (44) Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;353(2):145-55.
- (45) Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial

- of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350(9086):1210-6.
- (46) Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):614-23.
- (47) Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107(23):2932-7.
- (48) Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288(24):3115-23.
- (49) Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, O'Neill GP, Rothbart S, Martins JB, et al. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm* 2005;2(8):830-4.
- (50) 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(20):2608-16.

- (51) Marsan NA, Bleeker GB, Ypenburg C, Van Bommel RJ, Ghio S, Van de Veire NR, et al. Real-time three-dimensional echocardiography as a novel approach to assess left ventricular and left atrium reverse remodeling and to predict response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2008;5(9):1257-64.
- (52) Soliman OI, van Dalen BM, Nemes A, Zwaan HB, Vletter WB, Ten Cate FJ, et al. Quantification of left ventricular systolic dyssynchrony by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(3):232-9.
- (53) Faletta FF, Conca C, Klersy C, Klimusina J, Regoli F, Mantovani A, et al. Comparison of eight echocardiographic methods for determining the prevalence of mechanical dyssynchrony and site of latest mechanical contraction in patients scheduled for cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2009;103(12):1746-52.
- (54) Daubeney PE, Blackstone EH, Weintraub RG, Slavik Z, Scanlon J, Webber SA. Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: an echocardiographic study in normal infants and children. *Cardiol Young* 1999;9(4):402-10.
- (55) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *American Society of Echocardiography*

- Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2(5):358-67.
- (56) Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26(6):357-66.
- (57) Lacorte JC, Cabreriza SE, Rabkin DG, Printz BF, Coku L, Weinberg A, et al. Correlation of the Tei index with invasive measurements of ventricular function in a porcine model. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16(5):442-7.
- (58) Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de SG, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(7):1550-8.
- (59) Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112(11):1580-6.
- (60) Mannaerts HF, van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25(8):680-7.
- (61) Li F, Chen YG, Yao GH, Li L, Ge ZM, Zhang M, et al. Usefulness of left ventricular conic index measured by real-time three-dimensional

- echocardiography to predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;102(11):1433-7.
- (62) Lane RE, Chow AW, Chin D, Mayet J. Selection and optimisation of biventricular pacing: the role of echocardiography. *Heart* 2004;90 Suppl 6:vi10-vi16.
- (63) Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan MJ. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation* 2005;112(7):992-1000.
- (64) Delgado V, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Marsan NA, Bertini M, et al. Acute effects of right ventricular apical pacing on left ventricular synchrony and mechanics. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(2):135-45.
- (65) Friedberg MK, Dubin AM, Van Hare GF, McDaniel G, Niksch A, Rosenthal DN. Acute effects of single-site pacing from the left and right ventricle on ventricular function and ventricular-ventricular interactions in children with normal hearts. *Congenit Heart Dis* 2009;4(5):356-61.
- (66) Gebauer RA, Tomek V, Salameh A, Marek J, Chaloupecky V, Gebauer R, et al. Predictors of left ventricular remodelling and failure in right ventricular pacing in the young. *Eur Heart J* 2009;30(9):1097-104.
- (67) Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, Derumeaux G, Leclercq C, Schalij MJ, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready

- for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004 ;44(1):1-9.
- (68) Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan MJ. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation* 2005;112(7):992-1000.
- (69) Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004; 110(1):66-73.
- (70) Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1834-40.
- (71) Gimenes VM, Vieira ML, Andrade MM, Pinheiro J, Jr., Hotta VT, Mathias W, Jr. Standard values for real-time transthoracic three-dimensional echocardiographic dyssynchrony indexes in a normal population. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(11):1229-35.
- (72) Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288(24):3115-23.

- (73) Grover M, Glantz SA. Endocardial pacing site affects left ventricular end-diastolic volume and performance in the intact anesthetized dog. *Circ Res* 1983;53(1):72-85.
- (74) Rosenqvist M, Isaaz K, Botvinick EH, Dae MW, Cockrell J, Abbott JA, et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991;67(2):148-56.
- (75) Flevari P, Leftheriotis D, Fountoulaki K, Panou F, Rigopoulos AG, Paraskevaïdis I, et al. Long-term nonoutflow septal versus apical right ventricular pacing: relation to left ventricular dyssynchrony. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(3):354-62.
- (76) Cano O, Osca J, Sancho-Tello MJ, Sanchez JM, Ortiz V, Castro JE, et al. Comparison of effectiveness of right ventricular septal pacing versus right ventricular apical pacing. *Am J Cardiol* 2010;105(10):1426-32.