

**SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO**

**Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca (TRC)  
sobre a perfusão  
miocárdica: correlações clínico-funcionais**

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

**São Paulo  
2008**

**SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO**

**Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca (TRC)  
sobre a perfusão  
miocárdica: correlações clínico-funcionais**

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Cláudio Meneghetti  
Co-orientador: Dra. Silvana D’Orio Nishioka

**São Paulo  
2008**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Brandão, Simone Cristina Soares

Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) sobre a perfusão miocárdica :  
correlações clínico-funcionais / Simone Cristina Soares Brandão.-- São Paulo, 2008.

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

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: José Cláudio Meneghetti.

Co-orientadora: Silvana D'Orio Nishioka.

Descritores: 1.Marca-passo artificial 2.Insuficiência cardíaca 3.Tomografia  
computadorizada de emissão 4.Bloqueio de ramo 5.Tecnécio Tc 99m sestamibi

USP/FM/SBD-243/08

# Dedicatória

A minha mãe Yêda, exemplo de força, otimismo e persistência.

Ao meu esposo Luiz, pelo incentivo e ajuda constante, mas principalmente pelo amor incondicional.

A minha avó Cecília (*in memoriam*), pela sua coragem e determinação.

# Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Cláudio Meneghetti, pela grande oportunidade de realizar este Estudo, por ser o meu Orientador; sem seu apoio, ensinamentos, incentivo, nada disso seria possível.

À Dra. Silvana Nishioka, por acreditar em meu trabalho, pela amizade, apoio, incentivo, ensinamentos e ajuda constante; fundamentais para realização desta Tese.

À Dra. Clementina Giorgi, por toda a sua disponibilidade, sabedoria, amizade e enormes contribuições na realização desta Tese.

Ao Prof. Dr. Edgar Victor, meu grande mestre, conselheiro, amigo, meu espelho na profissão, pelo apoio e incentivo constante.

Ao Prof. Dr. Lurildo Saraiva, meu Orientador de Mestrado, homem íntegro, extremamente culto, pela força e incentivo na realização deste Doutorado.

Ao Prof. Dr. Martino Martinelli Filho, pelos ensinamentos, incentivo e colaboração na realização desta Tese.

À Dra. Viviane Hotta e ao Dr. Marcelo Luiz Vieira pela ajuda na realização dos exames ecocardiográficos, pela amizade, ensinamentos e incentivo.

À Thacila, enfermeira do ambulatório da Unidade Clínica de Arritmia e Estimulação Cardíaca Artificial do InCor-HCFMUSP, pela ajuda na coleta dos dados, por todo apoio e incentivo e sobretudo por sua amizade.

Aos biomédicos Rodrigo, Luís, Eliana, Douglas e Alessandra do Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do InCor-HCFMUSP, pela colaboração constante na coleta dos dados, pela amizade e incentivo.

Aos físicos Rubens, Marcos e Alexandre, pelos ensinamentos, disponibilidade e paciência.

À Dra. Andréia Falcão, por compartilhar e permitir o uso da estrutura da sua Tese de Doutorado e pela sua amizade.

Ao Prof. Dr. Fausto Hironaka, Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel, Dr. José Soares Jr, Dr. Marcelo Tatit, Dra. Marisa Izaki, Dra. Carla Ono, Dra. Tomoco Watanabe, pelos seus ensinamentos.

Aos amigos especiais Valeska e José Flávio, pelo incentivo constante.

Aos funcionários do Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do InCor e do HCFMUSP, pela grande amizade e ajuda na marcação dos exames.

À Sérgio Siqueira, engenheiro do Serviço de Arritmia e Estimulação Cardíaca Artificial do InCor-HCFMUSP, pelos ensinamentos e amizade.

À Janete, secretária do Dr. Martino, pela amizade, ajuda e disponibilidade.

À Jeane, Paula, Cristina e Mônica, funcionárias do ambulatório da Unidade Clínica de Arritmia e Estimulação Cardíaca Artificial, pela ajuda na marcação dos pacientes da Tese.

Aos meus preceptores Rafael Lopes e Marcos Lima, pelo grande apoio.

Aos meus colegas de residência Flávio, Ricardo, George, Sidney, pela paciência.

Às amigas Lizandra, Roberta, Cláudia, Ana Carolina, Fernanda e Diana, pelo incentivo.

E, especialmente, aos pacientes deste Estudo, pela grande vontade de melhorar seu estado de saúde, pela confiança, paciência, gentilezas... SEREI ETERNAMENTE GRATA.

## SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de siglas

Resumo

*Summary*

	PG
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 A insuficiência cardíaca	2
1.2 A dissincronia cardíaca na IC	3
1.3 A terapia de ressincronização cardíaca	4
1.4 A cintilografia cardíaca com MIBI- <sup>99m</sup> Tc e a terapia de ressincronização cardíaca	7
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3 METODOS	13
3.1 Desenho do estudo	14
3.2 Área do estudo	14
3.3 Fases do estudo	15
3.3.1 Fase I – População do Estudo (seleção de pacientes)	17
3.3.2 Fase II – Avaliação pré TRC	21
3.3.3 Fase III – Avaliação apos TRC	21
3.4 Definição de variáveis	21
3.5 Implante do marca-passo átrio-ventricular	22



3.5.1	Avaliações eletrônicas do marca-passo	23
3.6	Eletrocardiograma	24
3.7	Ecocardiograma bidimensional	24
3.8	<i>Gated SPECT</i> cardíaca com MIBI- <sup>99m</sup> Tc	25
3.8.1	Avaliação da perfusão miocárdica	27
3.8.2	Avaliação da função e dos volumes do VE	29
3.8.3	Análise semiquantitativa da função segmentar do VE	30
3.9	Análise Estatística	33
4	RESULTADOS	35
4.1	Evolução clínica da amostra total do estudo	36
4.2	Efeito da TRC na duração do complexo QRS na amostra total do estudo	37
4.3	Efeito da TRC na função global e no remodelamento ventricular esquerdo na amostra total do estudo	38
4.4	Efeito da TRC na captação miocárdica de MIBI- <sup>99m</sup> Tc e na função regional de VE na amostra total do estudo	40
4.5	Comparação dos resultados de acordo com a melhora na função global do VE após TRC	43
4.5.1	Comparação das características basais entre os grupos	44
4.5.2	Comparação da evolução clínica entre os grupos	46
4.5.3	Comparação do comportamento da duração do QRS entre os grupos	47
4.5.4	Comparação do efeito da TRC no remodelamento ventricular esquerdo entre os grupos	48
4.5.5	Comparação do efeito da TRC sobre a	49

captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc e a  
função regional do VE, avaliadas pela *Gated*  
*SPECT*, entre os grupos

4.6	Preditores de melhora da FEVE após a TRC	55
5	DISCUSSÃO	59
5.1	Limitações do estudo	68
6	CONCLUSÕES	69
7	ANEXOS	71
8	REFERÊNCIAS	79

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ilustração demonstrando a captação do MIBI- <sup>99m</sup> Tc pelas células miocárdicas e sua retenção nas mitocôndrias	10
Figura 2	Fluxograma do estudo	16
Figura 3	Protocolo de um dia da cintilografia de perfusão miocárdica sincronizada ao eletrocardiograma ( <i>Gated SPECT</i> ) com MIBI- <sup>99m</sup> Tc, imagens de repouso e após estresse farmacológico com adenosina	26
Figura 4	Mapa polar ou <i>Bull's eye</i> dividido em 20 segmentos. Representação bidimensional da perfusão do miocárdio ventricular esquerdo de um paciente do estudo, InCor – HCFMUSP, 2008	27
Figura 5	Modelo de 20 segmentos para avaliação da perfusão miocárdica. À esquerda, os eixos curtos (regiões apical ou distal, média e basal); no meio, o eixo longo vertical; à direita os mesmos segmentos distribuídos no mapa polar (reproduzido de Germano et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and reproducibility. J Nucl Med. 2000;41:712-19)	29
Figura 6	Quantificação, através da <i>Gated SPECT</i> com MIBI- <sup>99m</sup> Tc ao repouso, do volume diastólico (EDV) e sistólico finais (ESV) e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (EF) de um paciente do estudo após a terapia de ressincronização, InCor – HCFMUSP, 2008	30

Figura 7	Mapa polar da avaliação semiquantitativa do grau de espessamento e motilidade de um paciente do estudo após terapia de ressincronização. À esquerda, o mapa polar dividido em 20 segmentos com a avaliação de motilidade e, à direita, de espessamento através das imagens da <i>Gated SPECT</i> com MIBI- <sup>99m</sup> Tc ao repouso, InCor-HCFMUSP, 2008	32
Figura 8	Diagrama de barras mostrando a evolução clínica dos pacientes do estudo pela classe funcional de insuficiência cardíaca da <i>New York Heart Association</i> (NYHA), pré e três meses após a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), n = 30	37
Figura 9	Diagrama de barras mostrando o efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) na duração do complexo QRS na população total do estudo, n = 30	38
Figura 10	Diagrama de barras mostrando o efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) avaliada através da ecocardiografia na população total do estudo, n = 30	39
Figura 11	Diagrama de barras mostrando o efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) nos volumes diastólico (VDF) e sistólico (VSF) finais do ventrículo esquerdo avaliados pela <i>Gated SPECT</i> com MIBI- <sup>99m</sup> Tc ao repouso na população total do estudo, n = 30	39
Figura 12	Diagrama de barras mostrando a redução na extensão do defeito de hipocaptção miocárdica de MIBI- <sup>99m</sup> Tc ao repouso, no escore de extensão e intensidade de defeito de hipocaptção após	40

	estresse (SSS) e ao repouso (SRS) após a terapia de ressincronização cardíaca (TRC). O escore de reversibilidade de defeito (SDS) não mostrou mudança significativa	
Figura 13	Mudanças ocorridas após a terapia de ressincronização cardíaca, sobre a captação miocárdica relativa de MIBI- <sup>99m</sup> Tc, motilidade e espessamento nas paredes do ventrículo esquerdo, avaliadas pela <i>Gated SPECT</i> , na população total do estudo, n = 30	43
Figura 14	Gráficos demonstrando o comportamento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) por paciente nos grupos. À esquerda, o grupo 1 (G1 = 12) apresentou aumento $\geq 5$ pontos absolutos na FEVE após a terapia de ressincronização cardíaca (TRC). À direita, o grupo 2 (G2 = 18) não mostrou aumento significativo. FEVE avaliada pela ecocardiografia	44
Figura 15	Diagrama de barras mostrando a classe funcional de insuficiência cardíaca pela <i>New York Heart Association (NYHA)</i> dos pacientes nos grupos após a terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Observa-se uma melhor evolução clínica do grupo 1 em relação ao grupo 2	46
Figura 16	Diagrama de barras mostrando o efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) na duração do QRS nos grupos	47
Figura 17	Gráficos mostrando o efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) por paciente sobre os volumes diastólico (VDF) e sistólico (VSF) finais	48

	do ventrículo esquerdo nos grupos	
Figura 18	Mudanças ocorridas nos grupos sobre a captação miocárdica relativa do MIBI- <sup>99m</sup> Tc, motilidade e espessamento nas paredes do ventrículo esquerdo, avaliados pela Gated SPECT, pré e pós terapia de ressincronização cardíaca	52
Figura 19	Imagens do eixo curto da cintilografia cardíaca com MIBI- <sup>99m</sup> Tc de um paciente do grupo 1 (imagens superiores) e do grupo 2 (imagens inferiores). A - Observa-se nas imagens pré TRC, hipocaptação persistente do MIBI- <sup>99m</sup> Tc, de intensidade moderada a acentuada, nas paredes anterior e septal (flechas). B - Imagens pós TRC que mostram melhora da captação do MIBI- <sup>99m</sup> Tc nas paredes anterior e septal (flechas). C - Observa-se nas imagens pré TRC, hipocaptação persistente do MIBI- <sup>99m</sup> Tc, de intensidade moderada, nas paredes septal e inferior (flechas). D - Imagens pós TRC que mostram melhora da captação do MIBI- <sup>99m</sup> Tc nas paredes septal e inferior (flechas), InCor – HCFMUSP, 2008	54
Figura 20	Diagrama de barras mostrando a diferença entre os grupos nos volumes diastólico (VDF) e sistólico (VSF) finais do ventrículo esquerdo pré terapia de ressincronização cardíaca (TRC)	56
Figura 21	Curva de características operacionais (ROC) na predição da melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo após a terapia de ressincronização cardíaca. A curva ROC mostrou a maior área sobre a curva para o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDF). O ponto de corte	58

ideal do VDF foi 315 mL (sensibilidade = 89%;  
especificidade = 92%)

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características basais dos pacientes do estudo (n = 30)	20
Tabela 2	Captação relativa do MIBI- <sup>99m</sup> Tc nas paredes do ventrículo esquerdo, pré e pós-terapia de ressincronização cardíaca (TRC), nas etapas de repouso e após estresse na população total do estudo (n = 30)	41
Tabela 3	Efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) na motilidade e no espessamento regional do ventrículo esquerdo, avaliado pela <i>Gated SPECT</i> com MIBI- <sup>99m</sup> Tc ao repouso, n = 30	42
Tabela 4	Comparação das características basais entre os grupos	45
Tabela 5	Efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) sobre a captação miocárdica do MIBI- <sup>99m</sup> Tc nos grupos	51
Tabela 6	Efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) sobre a motilidade (M) e espessamento (Ep) regionais do ventrículo esquerdo nos grupos	53
Tabela 7	Resultados da análise de regressão univariada para as variáveis independentes do estudo	56



## LISTA DE ABREVIATURAS

BRE	Bloqueio do Ramo Esquerdo
CF	Classe Funcional
DP	Desvio-padrão
ECG	Eletrocardiograma
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
G2	Grupo 2
G1	Grupo 1
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
MIBI- <sup>99m</sup> Tc	Hexakis-2-Metoxi-2-Isobutil Isonitrila ligado ao Tecnécio99- metaestável
OR	Razão de Chances ou <i>Odds Ratio</i>
PET	tomografia por emissão de pósitrons
ROC	Curva de Características Operacionais
SDS	escore de reversibilidade do defeito de hipocaptação ou <i>summed difference score</i>
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
SRS	Escore da extensão e intensidade do defeito de hipocaptação ao Repouso ou <i>summed rest score</i>
SSS	Escore da extensão e intensidade do defeito de hipocaptação após estresse ou <i>summed stress score</i>
TRC	terapia de ressincronização cardíaca
VDF	volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VD	ventrículo direito
VE	ventrículo esquerdo
VSF	volume sistólico final do ventrículo esquerdo

## LISTA DE SÍMBOLOS

KeV	Quiloeletronvolts
MBq	MegaBequeréis
mCi	MiliCuries
$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Micrograma por quilograma por minuto
MHz	Megahertz
mL	Mililitros
mm	Milímetros
ms	Milisse segundos
=	Igual a
<	Inferior a
$\geq$	Superior ou igual a
$\pm$	Mais ou menos
%	Percentagem ou por cento

## LISTA DE SIGLAS

CAPPesq	Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa
<i>CARE-HF</i>	<i>Cardiac Resynchronization-Heart Failure</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
InCor	Instituto do Coração
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<i>NYHA</i>	<i>New York Heart Association</i>

## RESUMO

Brandão, SCS. *Efeitos da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) sobre a perfusão miocárdica: correlações clínico-funcionais* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 96p.

**Introdução:** a cintilografia cardíaca com MIBI-<sup>99m</sup>Tc sincronizada ao eletrocardiograma (*gated SPECT*) avalia integridade celular, perfusão miocárdica e função global e regional do ventrículo esquerdo (VE). A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) pode melhorar os sintomas de insuficiência cardíaca (IC), mas seus benefícios sobre a função do VE são menos pronunciados. **Objetivos:** avaliar se as mudanças na captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc após a TRC estão associadas à melhora clínica, à redução do QRS ao eletrocardiograma e ao desempenho do VE e se a *gated SPECT* adiciona informação na seleção e acompanhamento de pacientes para a TRC. **Método:** trinta pacientes (idade média  $59 \pm 11$  anos, 47% masculinos) com miocardiopatia dilatada não isquêmica, IC classe funcional III ou IV da *New York Heart Association* com tratamento medicamentoso otimizado, bloqueio de ramo esquerdo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 35% participaram deste estudo. Foram avaliados pré e três meses após TRC as seguintes variáveis: classe funcional de IC, duração do QRS, FEVE pela ecocardiografia, captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc (%) ao repouso e após estresse com adenosina, volumes diastólico (VDF) e sistólico finais (VSF) do VE, motilidade e espessamento regionais nas paredes do VE pela *Gated SPECT*. Após TRC, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a melhora na FEVE: grupo 1 (G1=12 pacientes) com aumento  $\geq 5$  pontos absolutos; e grupo 2 (G2=18 pacientes) sem aumento significativo. **Resultados:** após TRC, ambos os grupos melhoraram significativamente a classe funcional de IC, reduziram QRS e aumentaram a captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc nas paredes ântero-septal e ínfero-septal. Apenas G1 apresentou mudanças favoráveis no VDF, VSF, motilidade e espessamento regionais do VE. Pré TRC, pela análise univariada, o VDF e ESV foram estatisticamente maiores no G2 em relação ao G1 (VDF:  $477 \pm 168$  mL vs.  $276 \pm 94$  mL,  $p < 0,001$ ; VSF:  $401 \pm 154$  mL vs.  $220 \pm 85$  mL,  $p < 0,001$ , G2 e G1, respectivamente). A captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc foi menor no G2 em relação ao G1 nas paredes anterior ( $60 \pm 10\%$  vs.  $67 \pm 7\%$ ,  $p = 0,049$ , repouso) e inferior ( $48 \pm 10\%$  vs.  $59 \pm 11\%$ , repouso, e  $47 \pm 10\%$  vs.  $58 \pm 9\%$ ,  $p = 0,003$ , após estresse). A soma dos escores de hipocaptação após estresse foi significativamente maior no G2 em relação ao G1 ( $14 \pm 9$  e  $9 \pm 4$ , G2 e G1, respectivamente,  $p = 0,039$ ). Pela análise multivariada, o VDF foi o único preditor independente de aumento na FEVE após terapia,  $p = 0,01$ . O ótimo ponto de corte do VDF pela curva ROC para prever melhora na FEVE após terapia foi 315 mL com sensibilidade de 89% e especificidade de 94%. **Conclusões:** A TRC aumentou a captação miocárdica regional de MIBI-<sup>99m</sup>Tc, melhorou a classe funcional de IC e reduziu QRS independentemente da melhora do desempenho cardíaco. Após TRC, o aumento da FEVE ocorreu em corações menos dilatados e com uma maior captação miocárdica regional do MIBI-<sup>99m</sup>Tc, principalmente na parede inferior.

Descritores: 1.Marca-passo artificial 2.Insuficiência cardíaca 3.Tomografia computadorizada de emissão 4.Bloqueio de ramo 5.Tecnécio Tc99m sestamibi

## SUMMARY

Brandão, SCS. *Effects of cardiac resynchronization therapy (CRT) on myocardial perfusion: clinical and functional correlations* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 96p.

**Background:** gated myocardial scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (gated SPECT) evaluates myocyte integrity, myocardial perfusion and global and regional left ventricular (LV) function. Cardiac resynchronization therapy (CRT) may improve heart failure (HF) clinical symptoms, but its benefits for LV function are less pronounced. **Objectives:** we assessed whether changes on myocardial  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI uptake post-CRT are related to improvement in clinical HF symptoms, reduction in QRS duration and improvement in LV performance, and whether gated SPECT with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI adds information to selection and follow-up of patients undergoing CRT. **Methods:** thirty patients (mean age  $59 \pm 11$ , 47% male) with nonischemic dilated cardiomyopathy, chronic HF in New York Heart Association functional class III or IV with optimized clinical treatment, left bundle-branch block, and LV ejection fraction (LVEF) inferior to 35% participated to this study. Pre- and 3 months post-CRT, the variables analyzed were: HF functional class, QRS duration, LVEF by echocardiography, myocardial  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI uptake (%) at rest and after adenosine stress, LV end-diastolic (EDV) and end-systolic volumes (ESV), regional LV motion and thickness by gated SPECT. Post-CRT, patients were divided into 2 groups according to LVEF improvement: group 1 (G1=12 patients) with increase in LVEF $\geq$ 5points and group 2 (G2=18 patients) without significant increase. **Results:** post-CRT, both groups improved significantly in HF functional class, reduced QRS width and increased antero-septal and infero-septal wall  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI uptake. Only G1 had favorable changes in EDV, ESV, and LV regional motion and thickness. Pre-CRT, by univariate analysis, EDV and ESV were statistically higher in G2 compared with G1 (EDV:  $477 \pm 168$  mL vs.  $276 \pm 94$  mL,  $p<0.001$ ; ESV:  $401 \pm 154$  mL vs.  $220 \pm 85$  mL,  $p<0.001$ , G2 and G1, respectively). Myocardial  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI uptake was lower in G2 compared with G1 in the anterior wall ( $60 \pm 10\%$  vs.  $67 \pm 7\%$ ,  $p=0.049$ , at rest) and inferior wall ( $48 \pm 10\%$  vs.  $59 \pm 11\%$ , at rest, and  $47 \pm 10\%$  vs.  $58 \pm 9\%$ ,  $p=0.003$ , after adenosine stress). Summed stress score was significantly higher in G2 compared to G1 ( $14 \pm 9$  vs.  $9 \pm 4$ , G2 and G1, respectively,  $p=0.039$ ). By multivariate analysis, EDV was the only independent predictor of LVEF increase posttherapy,  $p=0.01$ . By ROC curve, optimal EDV cutoff point was 315mL with 89% of sensitivity and 94% of specificity. **Conclusions:** CRT increased myocardial  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI uptake, improved HF functional class, and reduced QRS width independently of LV performance improvement. Post-CRT, LVEF increase occurred in hearts less dilated showing higher regional myocardial  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI uptake, mainly in the inferior wall.

Descriptors: 1. Artificial pacemaker; 2. Heart failure; 3. Emission computed tomography; 4. Bundle-branch block; 5. Technetium  $^{99m}\text{Tc}$  Sestamibi



## 1.1 A insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é um grave problema de saúde pública. Sua incidência vem acompanhando o aumento da expectativa de vida da população mundial. Nos Estados Unidos existem aproximadamente cinco milhões de pessoas com o diagnóstico de IC e aproximadamente 550 mil novos casos são diagnosticados a cada ano<sup>1</sup>. Quase 50% dos pacientes são hospitalizados e sofrem nova internação em seis meses<sup>2, 3</sup>.

No Brasil a situação não é diferente. Entre 1984 e 2005, ocorreram 2.845.241 internações por IC notificadas em hospitais de rede pública, sendo a principal causa de internação em pacientes com mais de 60 anos<sup>4</sup>. A mortalidade anual é superior a 10% gerando no Brasil cerca de 196.000 óbitos nas últimas duas décadas<sup>5</sup>.

O tratamento atual da IC visa diminuir as alterações neurohormonais que perpetuam e agravam, ao longo do tempo, essa síndrome, além dos cuidados relacionados aos hábitos de vida, especialmente os dietéticos<sup>6</sup>. Mesmo considerando as terapêuticas já estabelecidas pelos grandes estudos randomizados como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)<sup>7, 8</sup> ou inibidores do receptor de angiotensina II<sup>9</sup>, betabloqueadores<sup>10</sup> e espironolactona<sup>11</sup>, o prognóstico dos pacientes com IC permanece sombrio. À medida que a IC progride, a qualidade de vida deteriora e o número de hospitalizações aumenta.

O transplante cardíaco ortotópico é considerado o padrão-ouro de tratamento<sup>12, 13</sup>. Entretanto, ainda hoje, beneficia pequeno número de



indivíduos. A cardiomioplastia e a ventriculectomia não demonstraram eficácia sustentada em longo prazo e não modificaram ou até pioraram as taxas de mortalidade. Por outro lado, em alguns pacientes a abordagem cirúrgica, por meio de revascularização miocárdica<sup>14</sup> e troca<sup>15</sup> ou plastia da valva mitral<sup>16</sup>, pode corrigir problemas anatômicos e funcionais e proporcionar aumento de sobrevida.

Além dessas terapias acima descritas, a estimulação cardíaca artificial pode ser uma alternativa terapêutica para uma população específica de pacientes, podendo melhorar a qualidade de vida e reduzir a mortalidade da IC<sup>17</sup>.

## **1.2 A dissincronia cardíaca na IC**

Em aproximadamente 30% dos pacientes com IC crônica, a doença não apenas deprime a contratilidade cardíaca, mas também afeta o sistema de condução<sup>18</sup>. Na maioria dos pacientes com miocardiopatia dilatada, o prolongamento do complexo QRS ao eletrocardiograma (ECG) se apresenta como bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e é considerado um fator independente de morbi-mortalidade nestes pacientes<sup>19-21</sup>. Ele não é apenas um marcador de progressão de doença, mas também pode levar a dissincronia ventricular<sup>22-23</sup>.

Na condução elétrica normal, o miocárdio ventricular contrai quase que simultaneamente, produzindo uma sístole mecânica eficiente, enquanto que,

a despolarização ventricular assíncrona produz efeitos desfavoráveis em corações normais e corações insuficientes<sup>24-27</sup>.

A dissincronia cardíaca pode ser átrio-ventricular, interventricular e intraventricular esquerda. A dissincronia átrio-ventricular é um atraso entre a contração atrial e a ventricular que leva à regurgitação mitral no final da diástole e à redução do tempo do enchimento ventricular, limitando assim o volume diastólico. Além do mais, a sístole atrial pode ocorrer simultaneamente com o enchimento passivo precoce, reduzindo ainda mais o enchimento ventricular. A dissincronia interventricular, como presente no BRE, resulta na contração do ventrículo direito (VD) precedendo a contração do ventrículo esquerdo (VE). A contração mais precoce do VD leva ao deslocamento do septo em direção a cavidade ventricular esquerda; perfusão e movimentação anormal do septo e redução da eficiência de bomba cardíaca. A dissincronia intraventricular esquerda é manifestada por segmentos do miocárdio ventricular esquerdo sendo ativados mais precocemente enquanto outros segmentos são ativados mais tardiamente durante o ciclo cardíaco. Estas alterações podem ocasionar um ciclo vicioso com maior deterioração hemodinâmica e dilatação ventricular<sup>28-35</sup>.

### **1.3 A terapia de ressincronização cardíaca**

O reconhecimento do impacto deletério da dissincronia cardíaca na IC tem estimulado o desenvolvimento de novas técnicas de marca-passo para corrigir este problema. A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) surgiu

como a mais promissora abordagem no tratamento da dissincronia cardíaca<sup>35</sup>. Nos últimos anos, a TRC vem sendo considerada como uma importante terapia adjunta na IC refratária ao tratamento medicamentoso otimizado e tem proporcionado inquestionáveis benefícios para muitos pacientes. Segundo as diretrizes atuais<sup>36-38</sup>, esta terapia é considerada como classe I (recomendação onde há evidência e/ou consenso de que determinado procedimento/terapia é benéfico, útil e/ou efetivo) para pacientes em IC classe funcional III (ou IV ambulatorial) da *New York Heart Association (NYHA)*, apesar do tratamento medicamentoso otimizado; fração de ejeção do VE (FEVE) inferior ou igual a 35%; ritmo sinusal e dissincronia cardíaca, especialmente na presença de BRE ao ECG.

Atualmente, oito ensaios clínicos randomizados avaliando a TRC foram publicados<sup>17, 29, 33, 39-43</sup>. Nestes estudos, o objetivo primário foi avaliar o desempenho funcional (classe funcional pela *NYHA*, teste de caminhada aos seis minutos, escore de qualidade de vida e consumo de oxigênio pelo músculo cardíaco -  $VO_2$  máximo) após a TRC. A maioria dos estudos demonstrou melhora destes parâmetros após a terapia. Os objetivos secundários foram principalmente medidas ecocardiográficas de função sistólica do VE, índices de remodelamento reverso e grau de regurgitação mitral. Em geral, a função sistólica do VE melhora, ocorre remodelamento reverso e a regurgitação mitral diminui. Entretanto, o grau de melhora da FEVE e a redução nos volumes do VE variam enormemente entre os estudos. Mais recentemente, o estudo CARE-HF<sup>17</sup> demonstrou um claro benefício da TRC na sobrevida destes pacientes quando comparada ao

tratamento medicamentoso otimizado.

Embora os resultados sejam de fato promissores, as análises das respostas individuais revelam que 20% a 30% dos pacientes não respondem à TRC quando o critério de resposta é a melhora clínica<sup>44</sup>. O número de não respondedores pode ser maior quando o critério de resposta à terapia é a melhora da FEVE ou do remodelamento ventricular esquerdo. Esta discrepância no percentual de resposta positiva à terapia poderia ser explicada pelo efeito placebo que pode estar presente quando se utilizam critérios puramente clínicos de melhora<sup>39, 45</sup>. Os parâmetros clínicos são subjetivos e principalmente refletem sintomas. Por isso, a adição de parâmetros objetivos, tais como as medidas de função ventricular e/ou remodelamento, ou exames funcionais que expressem o desempenho celular, pode acrescentar maior credibilidade aos resultados obtidos com a terapia.

O aumento na FEVE de cinco ou mais pontos absolutos é considerado um forte fator de bom prognóstico<sup>46-48</sup>. A fração de ejeção pode ser um marcador de extensão do remodelamento ventricular, servindo como um índice de resultado após terapia<sup>48</sup>. Ela é derivada do volume ventricular esquerdo. Embora, a frequência cardíaca e o encurtamento da fibra miocárdica interfiram na sua avaliação, ela é influenciada principalmente pelo volume diastólico final, já que mudanças no volume de ejeção tendem a ser muito menor do que no volume diastólico final<sup>49</sup>. Yu *et al*<sup>50</sup> acompanharam por uma média de dois anos 141 pacientes com IC avançada que foram submetidos à TRC e observaram que uma redução de

10% no volume sistólico final do VE foi considerada um fator preditivo de menor mortalidade e de redução de eventos adversos por IC em longo prazo. Em contra partida, esses mesmos autores observaram que os parâmetros clínicos foram incapazes de prever qualquer evento clínico. Assim, a inclusão de parâmetros funcionais parece ser primordial na avaliação da resposta à TRC.

#### **1.4 A cintilografia cardíaca com MIBI-<sup>99m</sup>Tc e a terapia de ressincronização cardíaca**

A medicina nuclear tem mostrado seu valor no estudo de vários mecanismos implicados na fisiopatologia da IC<sup>51-56</sup>. Ela pode ser usada para estudar os efeitos da dissincronia sobre a perfusão miocárdica<sup>57-60</sup>. A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (*SPECT*) com hexakis-2-metoxi-2-isobutil isonitrila ligado ao tecnécio-99m-metaestável (MIBI-<sup>99m</sup>Tc) é uma importante ferramenta na avaliação não invasiva da perfusão miocárdica<sup>61</sup>. Ela permite quantificar de forma relativa a perfusão miocárdica, assim como avaliar a função regional e global do VE, quando as imagens são sincronizadas ao ECG (imagens *gated*)<sup>62</sup>.

Programas computacionais foram desenvolvidos para medir a extensão e a intensidade do defeito de hipocaptação dos traçadores, fornecendo informações prognósticas objetivas e reduzindo a interferência do examinador<sup>63-66</sup>. A capacidade da *gated SPECT* em fornecer medidas da FEVE, volumes absolutos e função segmentar do VE também adiciona

informação prognóstica<sup>67</sup>. Os resultados publicados sobre a reprodutibilidade das medidas de função pela *Gated SPECT* demonstram boa concordância entre medidas independentes. Essas evidências científicas suportam o uso desta ferramenta na avaliação de medidas seqüenciais de pacientes com doença cardíaca progressiva ou que foram submetidos a tratamento<sup>66-67</sup>.

O MIBI-<sup>99m</sup>Tc foi primariamente desenvolvido como um agente de perfusão. Seu acúmulo inicial no miocárdio é proporcional ao fluxo sanguíneo regional, com uma taxa de extração de primeira passagem entre 55 a 68%<sup>68</sup>. Ele é um cátion lipossolúvel que penetra no miócito por difusão passiva através de um gradiente iônico transmembrana, embora possa ocorrer fenômeno ativo secundário<sup>68-70</sup>. Sua captação e retenção no miocárdio dependem dos potenciais da membrana plasmática e mitocondrial, e por isso, seu uso como marcador não invasivo de integridade celular e mitocondrial tem sido sugerido<sup>71-73</sup>. As membranas celulares são estruturas lipídicas e as moléculas lipofílicas são naturalmente atraídas por estas membranas. Como as membranas mitocondriais são carregadas mais negativamente que as sarcolemas, uma vez dentro da célula, ele é concentrado nas mitocôndrias, numa proporção 100 vezes maior do que a concentração sanguínea, Figura 1. As mudanças metabólicas que alterem os potenciais transmembranas podem afetar a captação do MIBI-<sup>99m</sup>Tc<sup>74</sup>.

É sabido que muitos pacientes com BRE apresentam hipoperfusão na parede septal, mesmo na ausência de doença arterial coronária significativa<sup>75-76</sup>. A presença de dissincronia ventricular esquerda transmural ou intramural pode levar a redução da perfusão miocárdica, deterioração

celular progressiva e indução de apoptose<sup>77-78</sup>. Estudos experimentais em cachorros têm demonstrado mudanças na estrutura do miócito e ativação regional de quinases em resposta ao estresse parietal induzido pela dissincronia<sup>77</sup>. A TRC pode reverter essas alterações e desta forma melhorar o desempenho celular<sup>77-78</sup>.

A perfusão miocárdica é um processo predominantemente diastólico. A dissincronia cardíaca, como já discutido anteriormente, reduz a diástole, prolongando o tempo de tensão durante o ciclo cardíaco<sup>27</sup>, e encurtando o tempo de enchimento do VE<sup>79</sup>. Este último fenômeno é até mais pronunciado em pacientes com miocardiopatia dilatada<sup>79</sup>. A diminuição do fluxo sanguíneo de reserva miocárdica na IC, independente da sua causa, pode levar a períodos intermitentes de isquemia (atordoamentos repetidos) e piorar a função ventricular<sup>80</sup>. Assim, a restauração do fluxo sanguíneo através da TRC poderia induzir a recuperação da função e a melhora do prognóstico<sup>58</sup>. Entretanto, ainda não se têm evidências científicas que as modificações desencadeadas pela TRC na captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc estejam associadas ao aumento da FEVE e/ou à melhora clínica evidenciados em muitos pacientes submetidos a esta terapia.

A TRC surgiu como uma importante terapia adjunta na IC refratária ao tratamento medicamentoso otimizado. Entretanto, diante da sua complexidade técnica e dos seus custos, existe uma necessidade para fins clínicos, científicos e de política de saúde, de se identificar porque alguns pacientes não respondem adequadamente. O estudo da perfusão miocárdica, integridade celular através do grau de captação do MIBI-<sup>99m</sup>Tc e

do desempenho cardíaco pela *gated SPECT* poderiam ajudar na melhor compreensão dos mecanismos responsáveis pelos seus benefícios, e assim, fornecer subsídios para o aprimoramento da seleção e acompanhamento de potenciais candidatos à TRC.

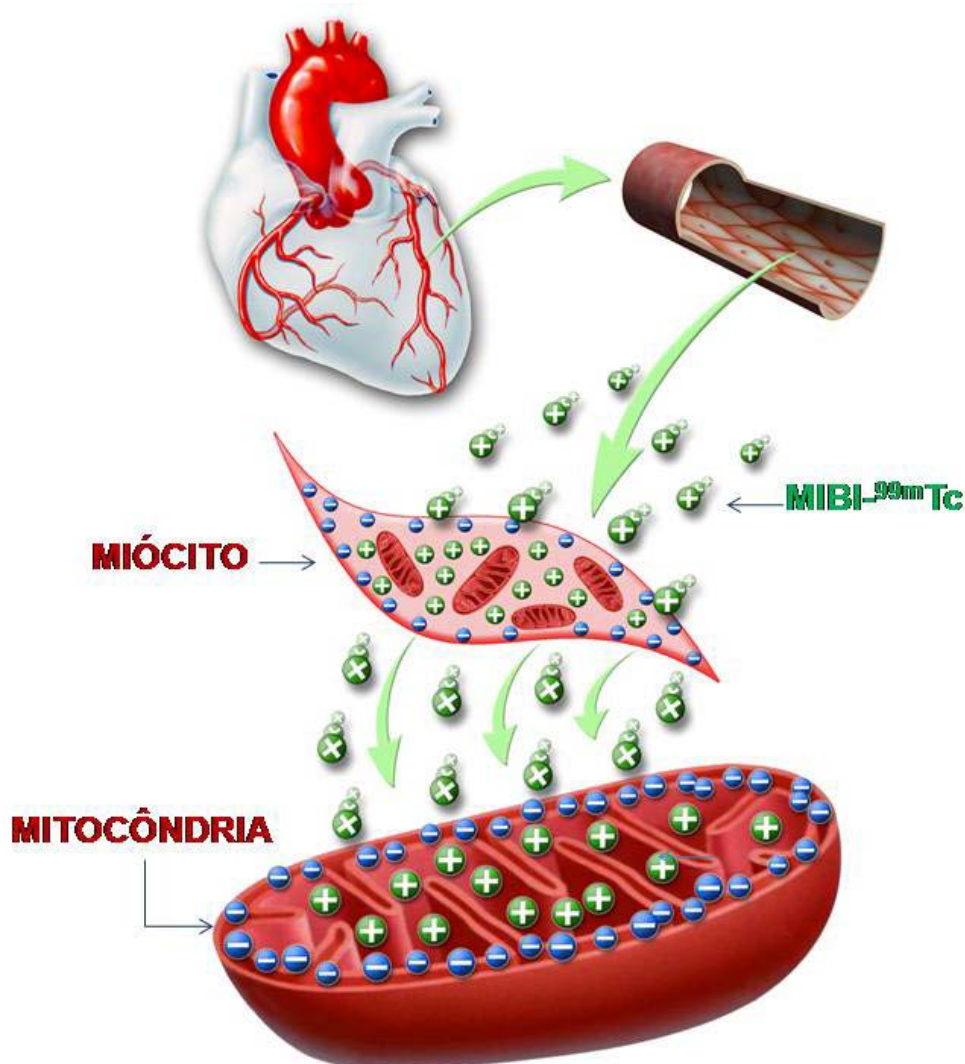


Figura 1. Ilustração demonstrando a captação do MIBI-<sup>99m</sup>Tc pelas células miocárdicas e sua retenção nas mitocôndrias





## 2.1 Objetivo geral

Avaliar o comportamento da captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc em portadores de miocardiopatia dilatada não isquêmica pré e pós-terapia de ressincronização cardíaca.

## 2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Comparar a captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc, a classe funcional de IC pela *NYHA*, a duração do complexo QRS ao ECG e os volumes do VE de acordo com a melhora observada na FEVE, três meses após a terapia de ressincronização cardíaca;

2.2.2 Avaliar se a *gated SPECT* cardíaca com MIBI-<sup>99m</sup>Tc acrescenta informação para seleção e acompanhamento de pacientes com miocardiopatia dilatada não isquêmica, submetidos à terapia de ressincronização cardíaca.



### **3.1 Desenho do estudo**

Estudo prospectivo, de intervenção, não controlado, do tipo “antes e depois”. Os pacientes encaminhados para a terapia de ressincronização cardíaca durante o período de estudo foram avaliados clinicamente e por exames eletrocardiográfico, ecocardiográfico e cintilográfico em dois momentos distintos, pré e três meses após a terapia.

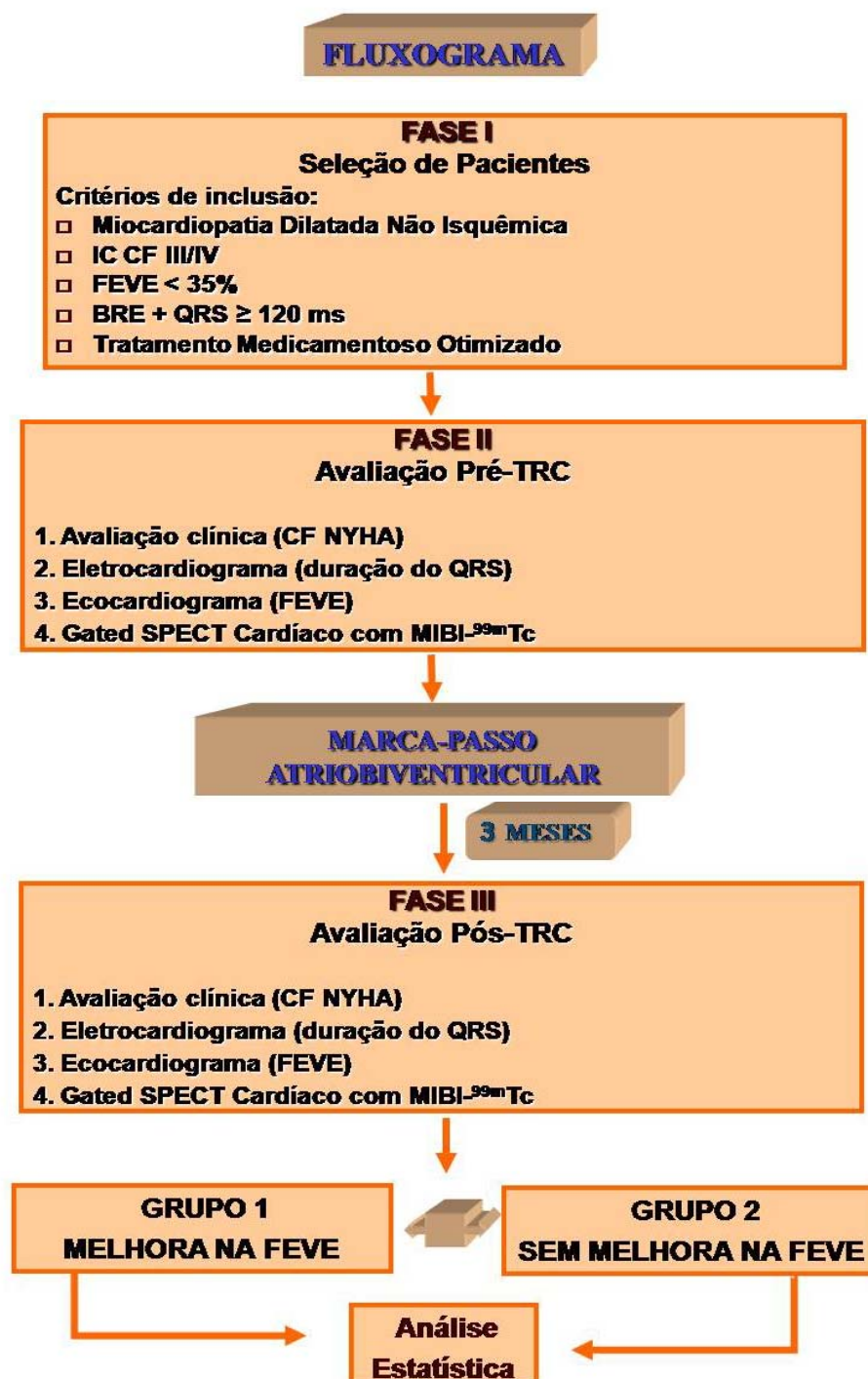
### **3.2 Área do estudo**

Este estudo foi desenvolvido no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Os pacientes foram selecionados do ambulatório da Unidade Clínica de Arritmia e Estimulação Cardíaca Artificial. As avaliações clínicas foram feitas no próprio ambulatório e os exames de imagem no Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular e no Serviço de Ecocardiografia do InCor - HCFMUSP.

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do InCor – HCFMUSP, pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, conforme protocolo de pesquisa n° 052/05 e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o protocolo de n° 04/12160-3.

### **3.3 Fases do Estudo**

Este estudo foi composto de três fases: fase I, seleção de pacientes; fase II, avaliação pré-implante do marca-passo átrio-biventricular; e fase III, avaliação pós-implante. Após a coleta dos dados, os resultados foram agrupados para a realização da análise estatística, Figura 2.



BRE = bloqueio de ramo esquerdo; CF = classe funcional; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC = insuficiência cardíaca; MIBI = hexakis-2-metoxi-2-isobutil isonitrila ligado ao tecnécio<sup>99m</sup>-meta-estável; NYHA = *New York Heart Association*; SPECT = tomografia computadorizada por emissão de fóton único; TRC = terapia de ressincronização cardíaca; VE = ventrículo esquerdo.

Figura 2 - Fluxograma do estudo

### 3.3.1 Fase I - População do estudo (seleção de pacientes)

Dentre os pacientes avaliados pela Unidade Clínica de Arritmia e Estimulação Cardíaca Artificial para indicação de implante de marca-passo cardíaco com estimulação multissítio ventricular (ressincronização cardíaca) foram selecionados os pacientes com os seguintes critérios de inclusão:

- Portadores de miocardiopatia dilatada não isquêmica com cineangiocoronariografia ou método não invasivo para pesquisa de isquemia miocárdica prévios não sugestivos de cardiopatia isquêmica;
- IC classe funcional III ou IV ambulatorial da *NYHA*;
- Tratamento medicamentoso para IC máximo tolerado pelo paciente por pelo menos um mês da data de inclusão no estudo;
- BRE ao ECG com duração do QRS superior ou igual a 120 ms;
- FEVE inferior a 35% ao ecocardiograma bidimensional.

Os critérios de exclusão foram:

- Menores de 18 anos;
- Cardiopatia chagásica;
- Portadores de fibrilação atrial;
- Portador de marca-passo convencional e encaminhado para mudança do modo de estimulação por estar evoluindo com IC classe funcional III ou IV;
- Indicação classe I de implante de marca-passo convencional por doença do sistema de condução;
- Gestantes;

- Insuficiência renal dialítica;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica grave (em uso de corticóides e/ou agonistas beta 2 e/ou teofilinas);
- Desistência do paciente em continuar no estudo;
- Não realização dos exames no prazo determinado do protocolo;
- Morte antes de completar a fase III do estudo.

No período de maio de 2005 a dezembro de 2007, foram selecionados, prospectivamente, 34 portadores de miocardiopatia dilatada não isquêmica com IC classe funcional III ou IV da *NYHA* sob tratamento medicamentoso otimizado, BRE ao ECG e FEVE ao ecocardiograma inferior a 35%. Destes, quatro foram excluídos: dois pacientes faleceram antes de completar a fase III; um desistiu de continuar no estudo antes de realizar os exames após o implante; e um paciente não realizou a *gated SPECT* com MIBI-<sup>99m</sup>Tc antes do implante do marca-passo. No total, 30 pacientes (idade média de  $59 \pm 11$  anos, variando de 37 a 79 anos) sendo 14 (47%) pacientes do sexo masculino, participaram do estudo. Quatro (13%) pacientes eram diabéticos e 18 (60%) hipertensos. As características clínicas, epidemiológicas e demográficas dos pacientes estão na Tabela 1. Todos os pacientes concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

Após a seleção, para cada paciente foram coletados os seguintes dados (Anexo B): nome completo, registro do InCor, sexo, idade, data de nascimento, endereço residencial, telefones para contato, departamento ou



hospital de origem que encaminhou para a avaliação do implante do marca-passo atrioventricular, medicações em uso com as respectivas doses do IECA ou do bloqueador do receptor de angiotensina, betabloqueadores e diuréticos. O paciente foi orientado a não mudar as medicações nem as suas respectivas doses até o término do estudo, exceto se ocorresse uma descompensação maior da doença. Na avaliação clínica, o paciente foi questionado sobre os sintomas de IC para avaliar a classe funcional (*NYHA*), Anexo C, e sobre a presença de outras comorbidades. Nenhum paciente tinha história importante de pneumopatia que dificultasse a avaliação da classe funcional de IC. O ECG de 12 derivações foi realizado para a medida do intervalo QRS.

Tabela 1 – Características basais dos pacientes do estudo (n = 30)

Nº Paciente	Idade (anos)	Sexo	CF NYHA	IECA/BRA	BB	Diurético	Digital	Esp
1	70	F	III	S	S	S	N	S
2	63	F	III	S	N	S	S	S
3	65	M	III	S	S	S	S	S
4	61	F	III	S	S	S	S	S
5	39	M	III	S	S	S	S	S
6	37	F	IV	S	S	S	S	S
7	49	M	III	S	S	S	S	S
8	50	M	III	S	S	S	S	S
9	47	F	III	S	S	S	S	N
10	71	M	III	S	S	S	S	S
11	47	M	III	S	S	S	S	S
12	72	M	III	S	S	S	N	S
13	79	F	III	S	S	S	S	S
14	77	F	III	S	S	S	N	S
15	53	F	III	S	S	S	S	S
16	60	F	IV	S	S	S	S	N
17	64	F	III	S	S	S	N	S
18	54	M	III	S	S	S	S	S
19	69	M	III	S	S	S	N	N
20	45	F	III	S	S	S	N	S
21	67	F	III	S	S	S	S	S
22	60	M	III	S	S	S	S	S
23	51	M	III	S	S	S	S	S
24	58	M	III	S	S	S	S	S
25	50	M	III	S	S	S	S	S
26	76	F	III	S	S	S	N	S
27	64	F	III	S	S	S	S	S
28	62	F	III	S	S	S	S	S
29	63	F	III	S	S	S	S	S
30	52	M	III	S	S	S	N	S

BB = beta-bloqueador; BRA= bloqueador do receptor da angiotensina; CF = classe funcional; Esp = espironolactona; F= feminino; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; M = masculino; N = não; NYHA = *New York Heart Association*; S = sim

### 3.3.2 Fase II – Avaliação pré-TRC

Antes do implante do marca-passo, cada paciente foi submetido à ecocardiografia bidimensional para avaliar a FEVE e à *Gated SPECT* cardíaca com MIBI-<sup>99m</sup>Tc para avaliar função global e segmentar do VE e captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc de repouso e após estresse farmacológico com adenosina.

### 3.3.3 Fase III – Avaliação após TRC

Após completar pelo menos três meses do implante do marca-passo atrioventricular, a classe funcional de IC pela *NYHA* foi novamente avaliada e as medicações foram checadas para avaliar se houve alguma mudança. Os seguintes exames foram refeitos: ECG de 12 derivações, ecocardiografia bidimensional e a *Gated SPECT* cardíaca com MIBI-<sup>99m</sup>Tc ao repouso e após estresse farmacológico com adenosina.

### 3.4 Definição de variáveis:

Após TRC, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o aumento da FEVE avaliada pela ecocardiografia (método de Simpson): grupo 1 (G1), os pacientes que apresentaram aumento superior ou igual a cinco pontos absolutos em relação ao valor basal; e grupo 2 (G2) sem

aumento significativo na FEVE. Desta forma, as variáveis respostas foram classificadas em:

- Variável dependente: aumento da FEVE após o implante do marca-passo átrio-biventricular;
- Variáveis independentes: duração do QRS ao ECG; volumes diastólico (VDF) e sistólico (VSF) finais do VE, extensão total do defeito de hipocaptção miocárdica de repouso do MIBI-<sup>99m</sup>Tc (%), escores de perfusão miocárdica (escores semiquantitativos da extensão e intensidade dos defeitos de hipocaptção após estresse (SSS), ao repouso (SDS) e o escore de reversibilidade do defeito (SDS), isto é, a diferença entre o SSS e o SDS); e a análise da função miocárdica regional (motilidade e espessamento) nas paredes anterior, ântero-septal, ínfero-septal, inferior, ínfero-lateral e ântero-lateral do VE. Estes parâmetros foram avaliados por meio da *Gated SPECT* cardíaca com MIBI-<sup>99m</sup>Tc ao repouso e após estresse farmacológico com adenosina.
- Co-variáveis: sexo (masculino ou feminino), idade em anos, comorbidades e tratamento medicamentoso.

### 3.5 Implante do marca-passo átrio-biventricular

Os pacientes foram submetidos ao implante de marca-passo átrio-biventricular comercialmente disponíveis: 10 pacientes (33%) receberam *Insync III 8042/Medtronic, Minneapolis MN*; nove (30%) *Stratos LV/Biotronik,*

*Germany*; cinco (17%) *Frontier II 5510*, 5 (17%) *Frontier II 5596/St Jude Medical, Memphis, TN*; e um paciente (3%) recebeu um ressincronizador associado ao cardiodesfibrilador, *CDI ABiv Atlas HF/St Jude Medical, Memphis, TN*. Os procedimentos foram realizados no centro cirúrgico e sob anestesia geral. Em 23 (77%) pacientes, a técnica cirúrgica consistiu em implante convencional endocavitário - apêndice atrial direito e VD - e VE via seio coronário. Em sete (23%) pacientes, o implante do cabo-eletrodo no VE foi realizado via mini-toracotomia, por insucesso da técnica via seio coronário. O implante foi realizado sempre pela a mesma equipe cirúrgica. Os locais do sítio de implante dos eletrodos ventriculares e a via de implante do eletrodo no VE estão descritos por paciente no Anexo D.

### **3.5.1. Avaliações eletrônicas do marca-passo**

Na alta hospitalar, os marca-passos foram programados para operar sincronizando os átrios com a estimulação biventricular, sendo o intervalo interventricular programado para estimulação simultânea de VE e VD. As avaliações eletrônicas do ressincronizador cardíaco em cada paciente foram realizadas no décimo dia, um e após três meses do implante de acordo com a rotina da Unidade Clínica de Arritmia e Estimulação Cardíaca Artificial do InCor. Essas avaliações tinham por objetivo garantir o funcionamento dos marca-passos de forma adequada para cada paciente.

Em cada avaliação eletrônica, os limiares de estimulação e sensibilidade, condições da bateria, integridade dos eletrodos, registro de

eventos e percentual de estimulação ventricular foram checados. Em caso de identificação de qualquer anormalidade os ajustes necessários foram feitos por reprogramação e, em situações que não fosse possível a correção por reprogramação seria indicado novo procedimento cirúrgico.

Em um paciente houve estimulação diafragmática detectada na avaliação de um mês, sendo o problema resolvido com a reprogramação do marca-passo. Em um outro paciente houve perda de captura do eletrodo de VD, porém como o eletrodo de VE estava bem posicionado, foi decidido manter apenas esta estimulação. Em nenhum caso houve necessidade de novo procedimento cirúrgico.

### **3.6 Eletrocardiograma**

O eletrocardiograma de superfície de 12 derivações convencionais foi registrado na velocidade de 25 mm por segundo e amplitude de 10 mm por milivolt. Foi considerado para análise o maior valor da duração do QRS medido em uma das derivações DII, V1 ou V6. As leituras foram feitas por dois observadores experientes.

### **3.7 Ecocardiograma bidimensional**

Pré e três meses após a TRC, os pacientes foram submetidos à avaliação ecocardiográfica bidimensional, realizada segundo recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>81</sup>.

Os exames foram realizados no Serviço de Ecocardiografia do InCor-HCFMUSP, empregando-se equipamento comercialmente disponível, Philips HDI-5000 (Philips Ultrasound SA, Andover, MA, USA) equipado com transdutor multifrequencial de 2-4 MHz.

A FEVE foi calculada com o emprego do método biplanar (Método de Simpson)<sup>82</sup>. Os exames foram realizados por dois observadores experientes que não conheciam a condição clínica do paciente nem os outros exames realizados.

### **3.8 *Gated SPECT* cardíaca com MIBI-<sup>99m</sup>Tc**

Todos os pacientes foram submetidos à *gated SPECT* cardíaca com MIBI-<sup>99m</sup>Tc, ao repouso e após estresse farmacológico com adenosina, protocolo de um dia, Figura 3. As imagens de repouso foram adquiridas uma hora após a injeção de uma dose média de 370 MBq (10 mCi) de MIBI-<sup>99m</sup>Tc. Duas horas após a etapa de repouso, os pacientes foram submetidos ao estresse farmacológico com adenosina, administrada por via endovenosa, na dose de 140 µg/kg/min durante seis minutos. O radiofármaco foi injetado ao final do terceiro minuto da administração da adenosina, em uma dose três vezes maior à dose de repouso, aproximadamente 1110 MBq ou 30 mCi de MIBI-<sup>99m</sup>Tc. Após 30 minutos do término do estresse farmacológico com adenosina, as imagens foram realizadas. As imagens foram adquiridas com gama-câmara de dois detectores (*Cardio MD System, Philips Medical Systems, Bothell, WA*),

angulados a 90° e equipados com colimadores de alta resolução e para baixa energia com janela de 15% centrada em pico de energia de 140 keV. Os estudos foram sincronizados ao ECG (*gated*) e usaram os seguintes parâmetros: 64 projeções (30 segundos por projeção), oito intervalos por ciclo cardíaco, órbita não circular de 180° iniciada no ângulo oblíquo anterior direito (45°) até o oblíquo posterior esquerdo (45°), matriz de 64 x 64 e *pixel* de 6,7 mm. As imagens foram reconstruídas por método iterativo (*Maximum Likelihood Expectation Minimisation - MLEM* - com cinco iterações) partindo de uma imagem reconstruída por retroprojeção filtrada com filtro Butterworth (ordem de 5, frequência de corte de 0,6 de Nyquist para as imagens de repouso e 0,7 para as imagens após estresse), sob a forma de cortes tomográficos, conforme os eixos curto (cortes axiais), longo horizontal (cortes coronais) e longo vertical (cortes sagitais). As imagens cintilográficas foram interpretadas por um observador experiente.

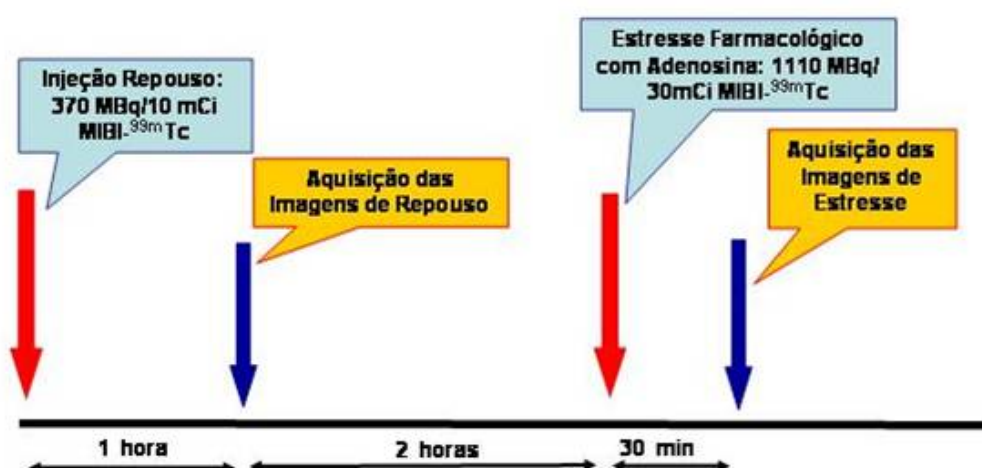


Figura 3 – Protocolo de um dia da cintilografia de perfusão miocárdica sincronizada ao eletrocardiograma (*Gated SPECT*) com MIBI-<sup>99m</sup>Tc, imagens de repouso e após estresse farmacológico com adenosina



### 3.8.1 Avaliação da perfusão miocárdica

Para a análise quantitativa da captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc foi utilizado o programa de quantificação desenvolvido pelo *Cedars-Sinai Medical Center* e pela *Emory University* (*Cedars-Emory quantitative analysis, CEqual<sup>R</sup>*). Através deste programa é possível quantificar a captação miocárdica, em termos relativos, normalizando cada região pelo *pixel* com o maior valor de contagens e em seguida por um banco de dados de pacientes com captação miocárdica normal<sup>63-66,83-84</sup>. A captação miocárdica pode ser expressa de uma maneira condensada ou paramétrica através de um mapa polar bidimensional ou *bull's eye map*, Figura 4. A região basal do VE encontra-se na periferia do mapa polar e o ápice no centro.



Figura 4 - Mapa polar ou *Bull's eye* dividido em 20 segmentos. Representação bidimensional da perfusão do miocárdio ventricular esquerdo de um paciente do estudo, InCor – HCFMUSP, 2008

A extensão total do defeito de hipocaptação, quando presente, foi medida automaticamente em percentagem, dividindo-se o número de *pixels* com captação considerada anormal, em relação ao banco de dados de normais do programa, pelo número total de *pixels* avaliados no miocárdio do paciente na etapa de repouso e, também, foi quantificada de modo similar por segmento nas duas etapas do exame (repouso e após estresse farmacológico com adenosina). Foi adotado um modelo de 20 segmentos para esta última análise<sup>66</sup>, Figura 5. Para podermos trabalhar com um número menor de variáveis, os segmentos foram agrupados em seis regiões: anterior (segmentos 1, 7 e 13); ântero-septal (segmentos 2, 8 e 14); ínfero-septal (segmentos 3, 9 e 15); inferior (segmentos 4, 10 e 16); ínfero-lateral (segmentos 5, 11 e 17) e ântero-lateral (segmentos 6, 12 e 18). O ápice, por ser uma região ambígua em relação a sua irrigação coronária, não foi considerado para análise. O valor da captação de cada região foi obtido pela média dos seus segmentos. A intensidade do defeito de hipocaptação foi quantificada automaticamente pelo o programa através de um escore de 0 a 4, sendo 0 a captação considerada normal em relação ao banco de dados de normais e 4 ausência de captação. O programa forneceu a soma dos escores dos 20 segmentos na etapa após estresse (SSS = *summed stress score*), na etapa de repouso (SRS = *summed rest score*) e a diferença entre os escores das duas etapas (SDS = *summed difference score*), isto é, o escore de reversibilidade do defeito<sup>63-66, 84</sup>. Assim, em relação à análise da captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc, foram obtidos para cada paciente pré e após TRC: a extensão total do defeito de hipocaptação na etapa de repouso,

os escores SSS, SRS e SDS e a quantificação relativa do defeito de hipocaptação nas paredes anterior, ântero-septal, ínfero-septal, inferior, ínfero-lateral e ântero-lateral do VE ao repouso e após estresse farmacológico.

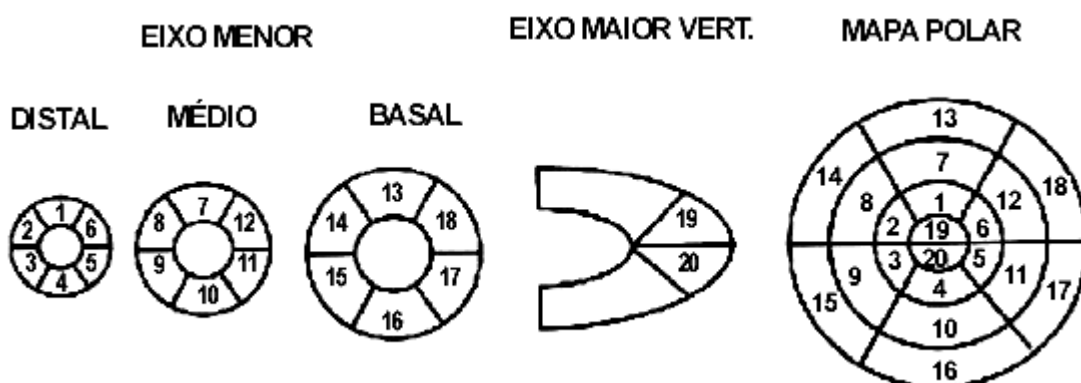


Figura 5 - Modelo de 20 segmentos para avaliação da perfusão miocárdica. À esquerda, os eixos curtos (regiões apical ou distal, média e basal); no meio, o eixo longo vertical; à direita os mesmos segmentos distribuídos no mapa polar (reproduzido de Germano et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and reproducibility. J Nucl Med. 2000;41:712-19)

### 3.8.2 Avaliação da função e dos volumes do VE

Para análise da função contrátil global e segmentar do VE, as imagens tomográficas de repouso sincronizadas ao ECG foram processadas e foi realizada reconstrução tridimensional através do programa de *Cedars Sinai Medical Center*, Figura 6. Nas imagens tridimensionais, o programa estimou a borda endocárdica do VE e o plano valvar para todos os intervalos do ciclo cardíaco. O volume da cavidade ventricular esquerda, em cada intervalo do

ciclo cardíaco, foi computado como a soma volumétrica dos *voxels* daquela superfície e o maior e o menor valor foi considerado com o VDF e o VSF, respectivamente. A FEVE foi calculada através da seguinte fórmula:

$$\text{FEVE (\%)} = (\text{VDF} - \text{VSF} / \text{VDF}) \times 100^{65}.$$

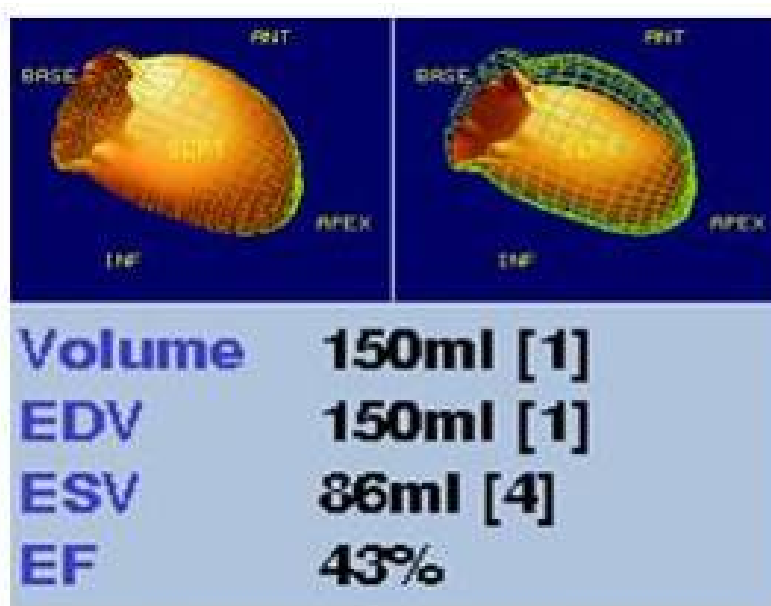


Figura 6 – Quantificação, através da *Gated SPECT* com  $\text{MIBI-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  ao repouso, do volume diastólico (EDV) e sistólico finais (ESV) e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (EF) de um paciente do estudo após a terapia de ressincronização, InCor – HCFMUSP, 2008

### 3.8.3 Análise semiquantitativa da função segmentar do VE

Da mesma forma que a avaliação da perfusão miocárdica, o VE foi dividido em 20 segmentos e o programa avaliou automaticamente a motilidade e o espessamento por segmento na etapa de repouso. A

presença, a extensão e o grau dos defeitos de movimentação e espessamento foram medidos *pixel a pixel* com a ajuda do mapa polar e do banco de dados de normais. Os segmentos foram agrupados em seis regiões: anterior (segmentos 1, 7 e 13), ântero-septal (2, 8 e 14), ínfero-septal (3, 9 e 15), inferior (4, 10 e 16), ínfero-lateral (5, 11 e 17) e ântero-lateral (6, 12 e 18). O grau de motilidade e de espessamento de cada região foi obtido pela média dos valores de seus segmentos.

A motilidade segmentar foi analisada pelo grau absoluto de excursão do endocárdio, medido em milímetros, entre o fim da diástole e o fim da sístole<sup>85</sup>. A motilidade recebeu uma pontuação de acordo com o grau de seu deslocamento e a sua direção: 0 = normal; 1 = hipomotilidade discreta (ou equívoca); 2 = hipomotilidade moderada; 3 = hipomotilidade acentuada; 4 = ausência de motilidade (acinesia); 5 = deslocamento paradoxal do segmento (discinesia), Figura 7.

O espessamento miocárdico segmentar foi analisado de acordo com a percentagem de aumento da espessura miocárdica entre o fim da diástole e o fim da sístole. Sua medida pode acompanhar a distância entre o epicárdio e o endocárdio; o aparente aumento das contagens de fótons no miocárdio; o aumento do brilho devido ao efeito de volume parcial; ou uma combinação destes dois últimos fatores<sup>85</sup>. O espessamento foi graduado em: 0 = normal; 1 = diminuído em grau discreto/moderado; 2 = diminuído em grau acentuado; 3 = ausência de espessamento, Figura 7.

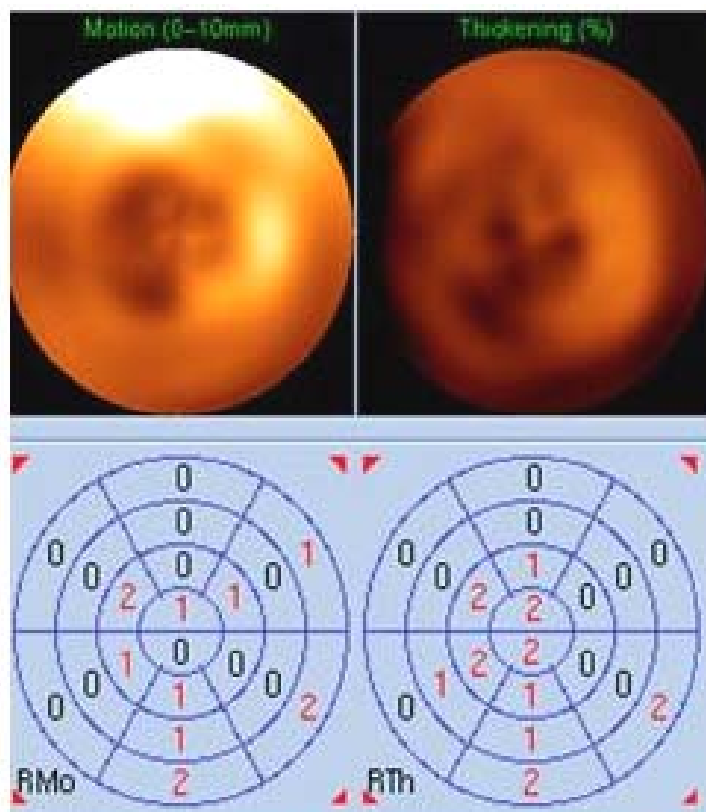


Figura 7 – Mapa polar da avaliação semiquantitativa do grau de espessamento e motilidade de um paciente do estudo após terapia de ressincronização. À esquerda, o mapa polar dividido em 20 segmentos com a avaliação de motilidade e, à direita, de espessamento através das imagens da *Gated SPECT* com  $MIBI-^{99m}Tc$  ao repouso, InCor– HCFMUSP, 2008

### 3.9 Análise Estatística

As variáveis quantitativas contínuas foram expressas como a média  $\pm$  o desvio-padrão (DP) e as variáveis qualitativas foram expressas pelas freqüências e porcentagens. As diferenças entre as variáveis quantitativas contínuas da amostra total do estudo, assim como para cada grupo separadamente, pré e após TRC, foram comparadas através do teste t de Student pareado, uma vez que, submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov apresentaram aproximação para a distribuição Gaussiana.

As diferenças entre as variáveis quantitativas contínuas entre os grupos 1 e 2, nos momentos pré e após TRC, foram comparadas através do teste t para amostras independentes.

A associação entre variáveis qualitativas foi analisada através do teste do qui-quadrado, teste da razão de verossimilhança ou teste de Fisher quando apropriado. Os escores de perfusão, motilidade e espessamento foram transformados em variáveis quantitativas contínuas e analisados com o teste t.

A regressão logística univariada e múltipla foi usada para identificar parâmetros preditivos de aumento da FEVE após TRC. Foram calculados a partir da regressão logística os valores das razões de chances (*OR*) univariados e selecionados aqueles *OR* com valor  $p < 0,20$  para a construção do modelo de regressão logística múltipla. No modelo de regressão logística múltipla as variáveis independentes foram aquelas que se mantiveram com nível de significância  $p < 0,05$ . A sensibilidade e especificidade da variável pré-TRC que melhor foi capaz de prever

aumento da FEVE após a terapia foi determinado pela curva de características operacionais (*ROC*).

Os dados foram analisados pelo programa de computação SPSS versão 13 e Stata versão 8.0. Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.



---

**4- RESULTADOS:**

#### 4.1 Evolução clínica da amostra total do estudo

Pré TRC, 28 pacientes (93%) estavam em classe funcional III pela *NYHA* e dois pacientes (7%) em classe funcional IV. Três meses após a terapia, foi observada uma melhora clínica em 24 pacientes (80%): 14 pacientes (47%) estavam em classe funcional I; nove pacientes (30%) em classe funcional II; um paciente passou de IV para classe funcional III (3%); e seis pacientes (20%) permaneceram em classe funcional III, Figura 8.

Pré TRC, 100% dos pacientes estavam em uso de IECA ou bloqueador de receptor da angiotensina, 29 pacientes (97%) em uso de beta-bloqueador, 27 (90%) em uso de espironolactona, 100% em uso de diurético e 22 pacientes (73%) em uso de digital. As doses do IECA ou do bloqueador de receptor da angiotensina e do beta-bloqueador estavam prescritas nos níveis máximos tolerados pelos pacientes e foram mantidas até o final do acompanhamento do estudo.

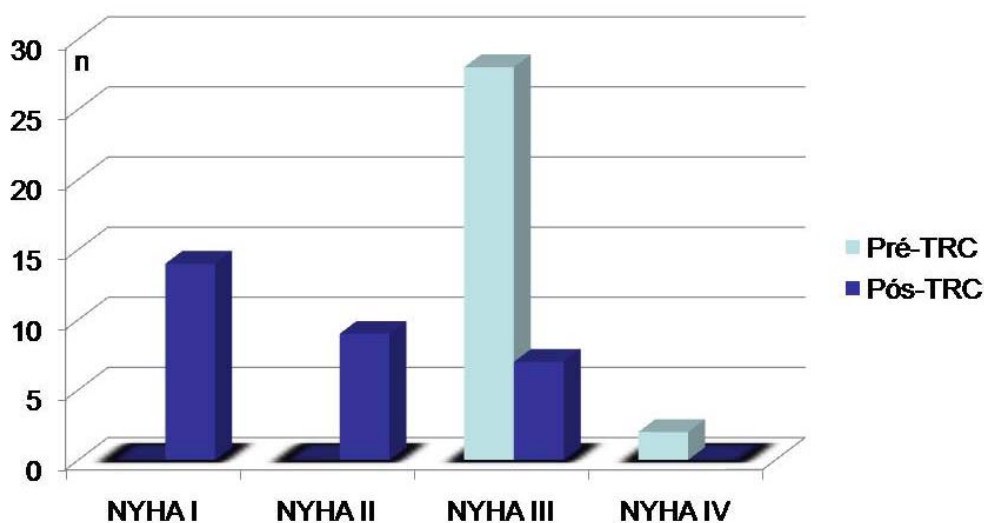


Figura 8 – Diagrama de barras mostrando a evolução clínica dos pacientes do estudo pela classe funcional de insuficiência cardíaca da *New York Heart Association* (NYHA), pré e três meses após a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), n = 30

#### 4.2 Efeito da TRC na duração do complexo QRS na amostra total do estudo

Na população total do estudo, a TRC promoveu redução estatisticamente significativa na duração do QRS (a duração do complexo QRS diminuiu de  $168 \pm 21$  ms para  $146 \pm 23$  ms, pré e pós TRC, respectivamente), redução média de 22 ms (13%),  $p < 0,001$ , Figura 9.

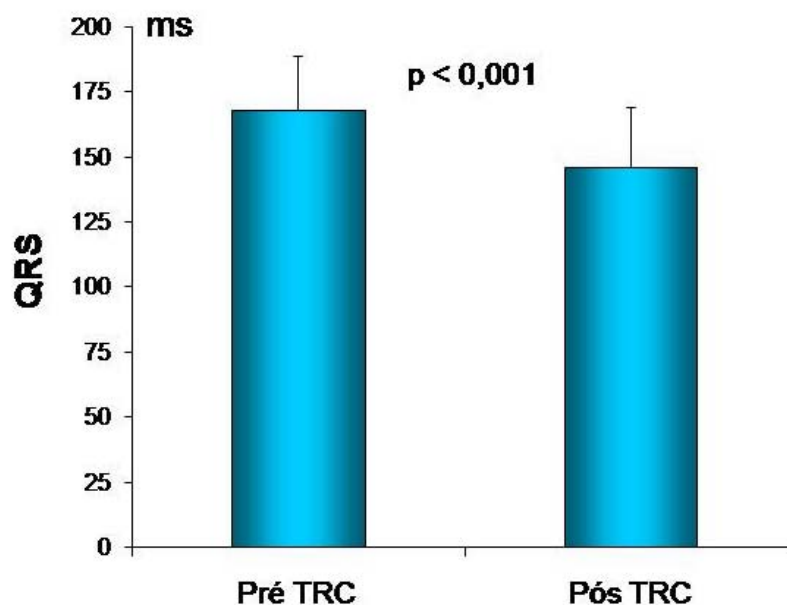


Figura 9. Diagrama de barras mostrando o efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) na duração do complexo QRS na população total do estudo,  $n = 30$

#### 4.3 Efeito da TRC na função global e no remodelamento ventricular esquerdo na amostra total do estudo

Três meses pós TRC, a FEVE média avaliada pela ecocardiografia aumentou significativamente de  $21 \pm 4\%$  para  $26 \pm 9\%$ ,  $p = 0,001$ , Figura 10. O VDF avaliado pela *Gated SPECT* com  $\text{MIBI-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  ao repouso reduziu de  $396 \pm 174$  mL para  $347 \pm 191$  mL, redução média de 49 mL (12%),  $p < 0,001$ , e o VSF de  $328 \pm 157$  mL para  $289 \pm 188$  mL, redução média de 39 mL (12%),  $p = 0,008$ , pré e pós TRC, respectivamente, Figura 11.

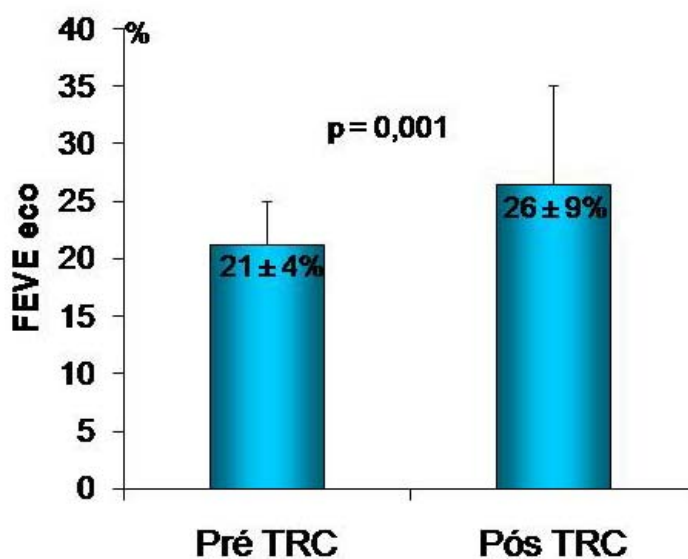


Figura 10. Diagrama de barras mostrando o efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) avaliada através da ecocardiografia na população total do estudo, n = 30

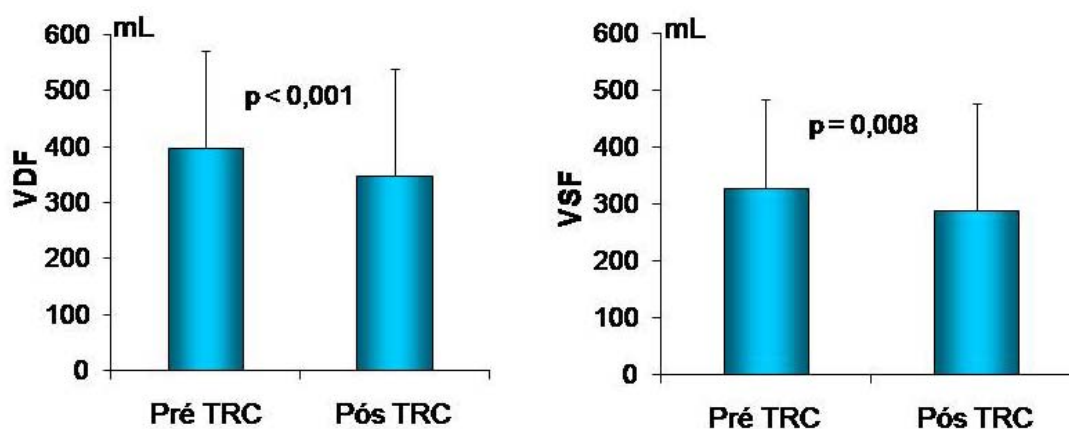


Figura 11. Diagrama de barras mostrando o efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) nos volumes diastólico (VDF) e sistólico (VSF) finais do ventrículo esquerdo avaliados pela *Gated SPECT* com MIBI-<sup>99m</sup>Tc ao repouso na população total do estudo, n = 30.

#### 4.4 Efeito da TRC na captação miocárdica de MIBI-<sup>99m</sup>Tc e na função regional de VE na amostra total do estudo

Três meses após TRC, a extensão total do defeito de hipocaptação de MIBI-<sup>99m</sup>Tc no VE ao repouso reduziu de  $15 \pm 9\%$  para  $12 \pm 9\%$ , redução média em valor absoluto de 3 pontos (20%),  $p = 0,004$ . A soma dos escores da extensão e da intensidade do defeito de hipocaptação após estresse (SSS) diminuiu de  $12 \pm 7$  para  $9 \pm 6$ , redução média de 3 pontos (25%),  $p = 0,006$ . A soma dos escores da extensão e intensidade do defeito de hipocaptação ao repouso (SRS) reduziu de  $8 \pm 6$  para  $6 \pm 6$  pontos, redução média de 2 (25%) pontos,  $p = 0,004$ . O escore de reversibilidade do defeito (SDS) não mudou significativamente ( $p=0,549$ ), Figura 12.

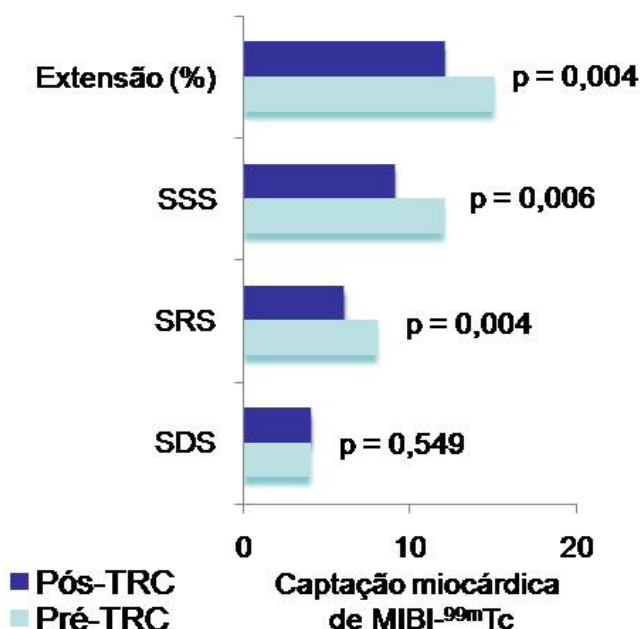


Figura 12 – Diagrama de barras mostrando a redução na extensão do defeito de hipocaptação miocárdica de MIBI-<sup>99m</sup>Tc ao repouso, no escore de extensão e intensidade de defeito de hipocaptação após estresse (SSS) e ao repouso (SRS) após a terapia de ressincronização cardíaca (TRC). O escore de reversibilidade de defeito (SDS) não mostrou mudança significativa

Em relação à captação miocárdica regional do MIBI-<sup>99m</sup>Tc foi observado um aumento estatisticamente significante na captação relativa de repouso e após estresse farmacológico nas paredes anterior, ântero-septal, ínfero-septal e inferior e uma redução na parede ântero-lateral. A parede ínfero-lateral não apresentou mudança significativa, Tabela 2 e Figura 13.

Tabela 2 – Captação relativa do MIBI-<sup>99m</sup>Tc nas paredes do ventrículo esquerdo, pré e pós-terapia de ressincronização cardíaca (TRC), nas etapas de repouso e após estresse na população total do estudo (n = 30)

Paredes	Pré TRC Média ± DP (%)	Pós TRC Média ± DP (%)	Valor p
Anterior E	63 ± 10	66 ± 11	0,022
Anterior R	63 ± 9	66 ± 10	0,011
Ântero-septal E	56 ± 10	63 ± 10	<0,001
Ântero-septal R	55 ± 8	61 ± 9	<0,001
Ínfero-septal E	57 ± 8	63 ± 8	<0,001
Ínfero-septal R	56 ± 7	62 ± 7	<0,001
Inferior E	52 ± 11	56 ± 12	<0,001
Inferior R	52 ± 11	56 ± 13	0,017
Ínfero-lateral E	70 ± 8	69 ± 8	0,696
Ínfero-lateral R	70 ± 8	68 ± 8	0,304
Ântero-lateral E	77 ± 6	75 ± 7	0,031
Ântero-lateral R	77 ± 5	74 ± 7	0,001

DP = desvio-padrão; E = estresse; R = repouso

Três meses após TRC, a motilidade miocárdica regional de repouso, avaliada pelas imagens da *Gated SPECT* com MIBI-<sup>99m</sup>Tc, melhorou significativamente nas paredes anterior, ântero-septal, ínfero-septal e inferior. O espessamento miocárdico melhorou significativamente nas paredes anterior, ântero-septal e ínfero-septal e piorou nas paredes ínfero-lateral e ântero-lateral, Tabela 3 e Figura 13.

Tabela 3 – Efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) na motilidade e no espessamento regional do ventrículo esquerdo, avaliado pela *Gated SPECT* com MIBI-<sup>99m</sup>Tc ao repouso, n = 30

Paredes	Pré TRC Média ± DP	Pós TRC Média ± DP	Valor p
Anterior M	2,7 ± 0,8	2,2 ± 1,3	0,043
Anterior Ep	2,2 ± 0,5	1,8 ± 1,0	0,027
Ântero-septal M	2,9 ± 1,1	2,2 ± 1,2	0,023
Ântero-septal Ep	2,1 ± 0,4	1,6 ± 0,7	0,004
Ínfero-septal M	2,9 ± 1,1	2,1 ± 1,1	0,005
Ínfero-septal Ep	1,9 ± 0,3	1,5 ± 0,7	0,012
Inferior M	3,0 ± 0,9	2,5 ± 1,1	0,005
Inferior Ep	1,8 ± 0,5	1,7 ± 0,5	0,361
Ínfero-lateral M	2,6 ± 0,9	2,6 ± 1,0	0,680
Ínfero-lateral Ep	1,4 ± 0,7	1,7 ± 0,6	0,007
Ântero-lateral M	2,5 ± 0,9	2,6 ± 1,0	0,304
Ântero-lateral Ep	1,0 ± 0,6	1,6 ± 0,8	0,005

DP = desvio-padrão; Ep = espessamento; M = motilidade



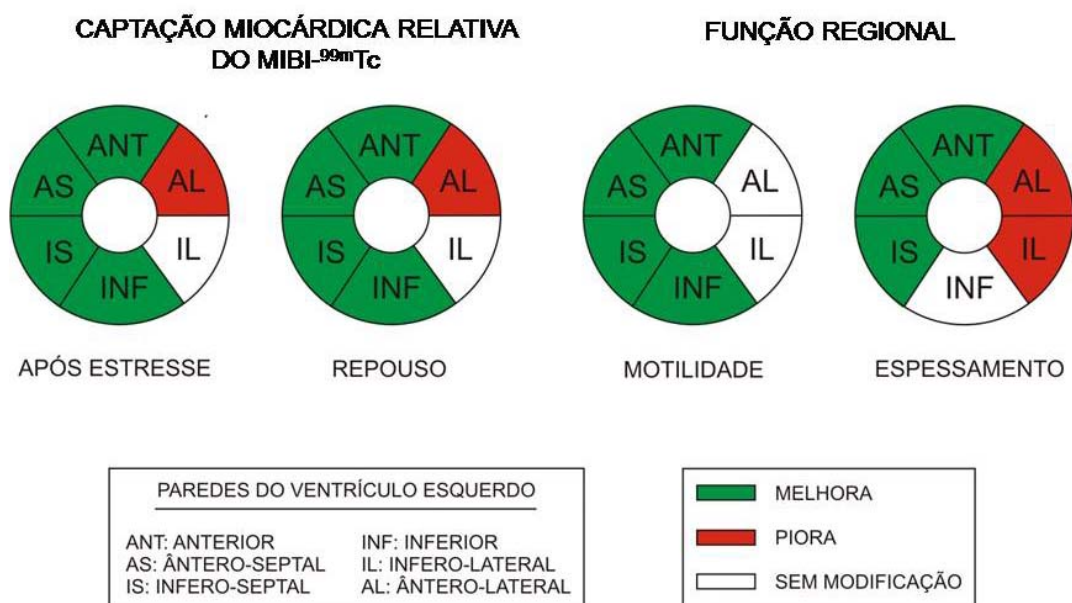


Figura 13 – Mudanças ocorridas após a terapia de ressincronização cardíaca, sobre a captação miocárdica relativa de MIBI-<sup>99m</sup>Tc, motilidade e espessamento nas paredes do ventrículo esquerdo, avaliadas pela *Gated SPECT*, na população total do estudo, n = 30

#### 4.5 Comparação dos resultados de acordo com a melhora na função global do VE após TRC

Três meses após TRC, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o aumento na FEVE avaliada através da ecocardiografia: grupo 1 (G1), 12 (40%) pacientes que apresentaram aumento superior ou igual a 5 pontos absolutos na FEVE; e grupo 2 (G2), 18 (60%) pacientes que não mostraram aumento significativo na FEVE, Figura 14. Pré TRC, a FEVE média foi de  $22 \pm 4\%$  no G1 e aumentou para  $35 \pm 7\%$  três meses após a terapia,  $p < 0,001$ . No G2, a FEVE média não mudou significativamente após a TRC (pré e pós TRC, FEVE média de  $21 \pm 3\%$ ,  $p = 0679$ ).

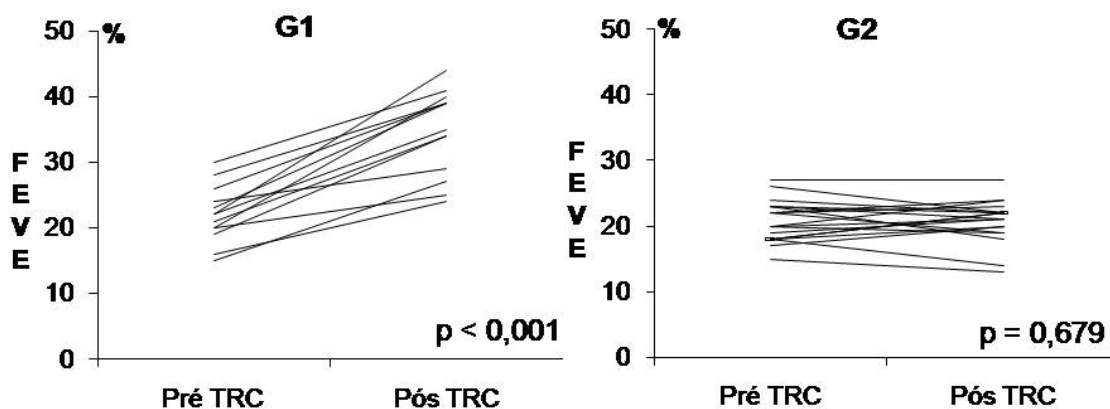


Figura 14. Gráficos demonstrando o comportamento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) por paciente nos grupos. À esquerda, o grupo 1 (G1 = 12) apresentou aumento  $\geq 5$  pontos absolutos na FEVE após a terapia de ressincronização cardíaca (TRC). À direita, o grupo 2 (G2 = 18) não mostrou aumento significativo. FEVE avaliada pela ecocardiografia

#### 4.5.1 Comparação das características basais entre os grupos

Pré TRC, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em relação à idade, sexo, comorbidades, classe funcional de IC, duração do QRS e FEVE. Ambos os grupos estavam com tratamento medicamentoso máximo tolerado para IC, entretanto, no G2 observou-se maior uso de digoxina (89%) em comparação ao G1 (50%),  $p=0,018$ , Tabela 4.

Tabela 4 – Comparação das características basais entre os grupos

Variáveis	G1 (n = 12)	G2 (n = 18)	Valor p
Idade em anos - média $\pm$ DP	62 $\pm$ 9	57 $\pm$ 12	0,231
Sexo masculino – n (%)	4 (33)	10 (56)	0,232
Hipertensão arterial sistêmica	9 (75)	9 (50)	0,107
Diabetes	1 (8)	3 (17)	0,200
CF de IC ( <i>NYHA</i> ) – n (%)			1,000
III	11 (92)	17 (96)	
IV	1 (8)	1 (4)	
Duração do QRS - média $\pm$ DP (ms)	167 $\pm$ 16	169 $\pm$ 24	0,822
FEVE – média $\pm$ DP (%)	22 $\pm$ 4	21 $\pm$ 3	0,528
Tratamento medicamentos – n (%)			
IECA ou BRA	12 (100)	18 (100)	1,000
Beta-bloqueador	12 (100)	17 (94)	0,406
Espironolactona	10 (83)	17 (94)	0,320
Diurético	12 (100)	18 (100)	1,000
Digital	6 (50)	16 (89)	0,018

RA = bloqueador do receptor da angiotensina; CF = classe funcional; DP = desvio-padrão; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC = insuficiência cardíaca; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; *NYHA* = *New York Heart Association*

#### 4.5.2 Comparação da evolução clínica entre os grupos

Três meses após TRC, ambos os grupos apresentaram melhora clínica, estatisticamente significativa. Entretanto, foi observada uma melhor resposta do G1 em relação ao G2,  $p = 0,005$ : nove (75%) pacientes do G1 estavam em classe funcional I e três (25%) em classe funcional II; no G2, cinco (28%) pacientes estavam em classe funcional I, seis (33%) em classe funcional II e sete pacientes (39%) estavam em classe funcional III, Figura 15.

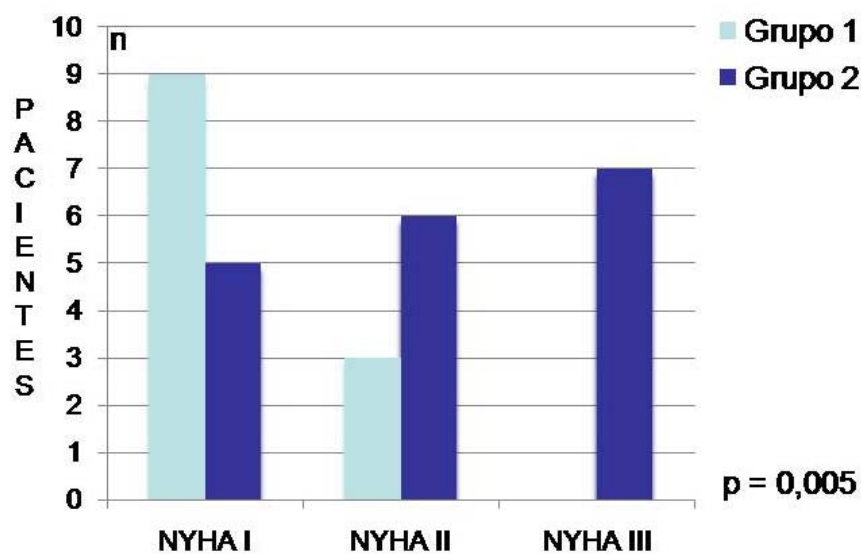


Figura 15 – Diagrama de barras mostrando a classe funcional de insuficiência cardíaca pela *New York Heart Association* (NYHA) dos pacientes nos grupos após a terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Observa-se uma melhor evolução clínica do grupo 1 em relação ao grupo 2

### 4.5.3 Comparação do comportamento da duração do QRS entre os grupos

Após TRC, a duração do complexo QRS reduziu significativamente nos grupos. Contudo, no G1, esta redução foi mais importante do que no G2, Figura 16. No G1, a duração média do QRS diminuiu de  $167 \pm 16$  ms (pré TRC) para  $131 \pm 14$  ms (pós TRC),  $p < 0,001$ , redução média de 36 ms (22%). No G2, a redução foi de  $169 \pm 24$  ms para  $156 \pm 22$  ms,  $p = 0,012$ , redução média de 13 ms (8%).

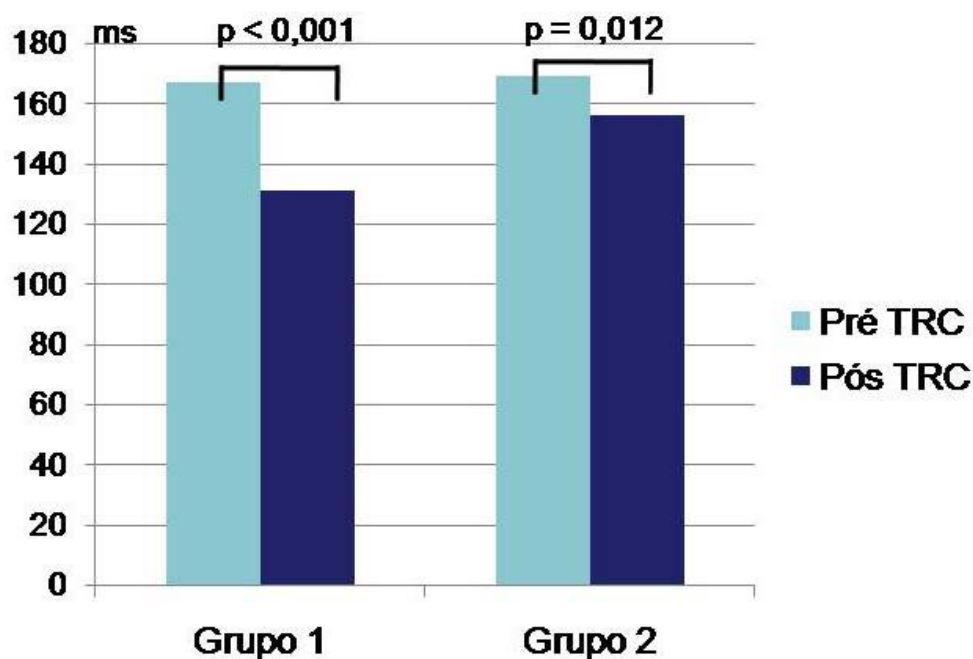


Figura 16. Diagrama de barras mostrando o efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) na duração do QRS nos grupos

#### 4.5.4 Comparação do efeito da TRC no remodelamento ventricular esquerdo entre os grupos

Três meses após a TRC, o VDF e o VSF diminuíram significativamente no G1, mas não no G2. No G1, o VDF reduziu de  $276 \pm 94$  mL (pré TRC) para  $183 \pm 87$  mL (pós TRC), redução média de 93 mL (34%),  $p < 0,001$ . No G2, o VDF e o VSF não mudaram significativamente (VDF de  $477 \pm 169$  mL para  $456 \pm 161$  mL,  $p = 0,108$ , e o VSF de  $401 \pm 154$  mL para  $396 \pm 160$  mL,  $p = 0,760$ , pré TRC e pós TRC, respectivamente), Figura 17.

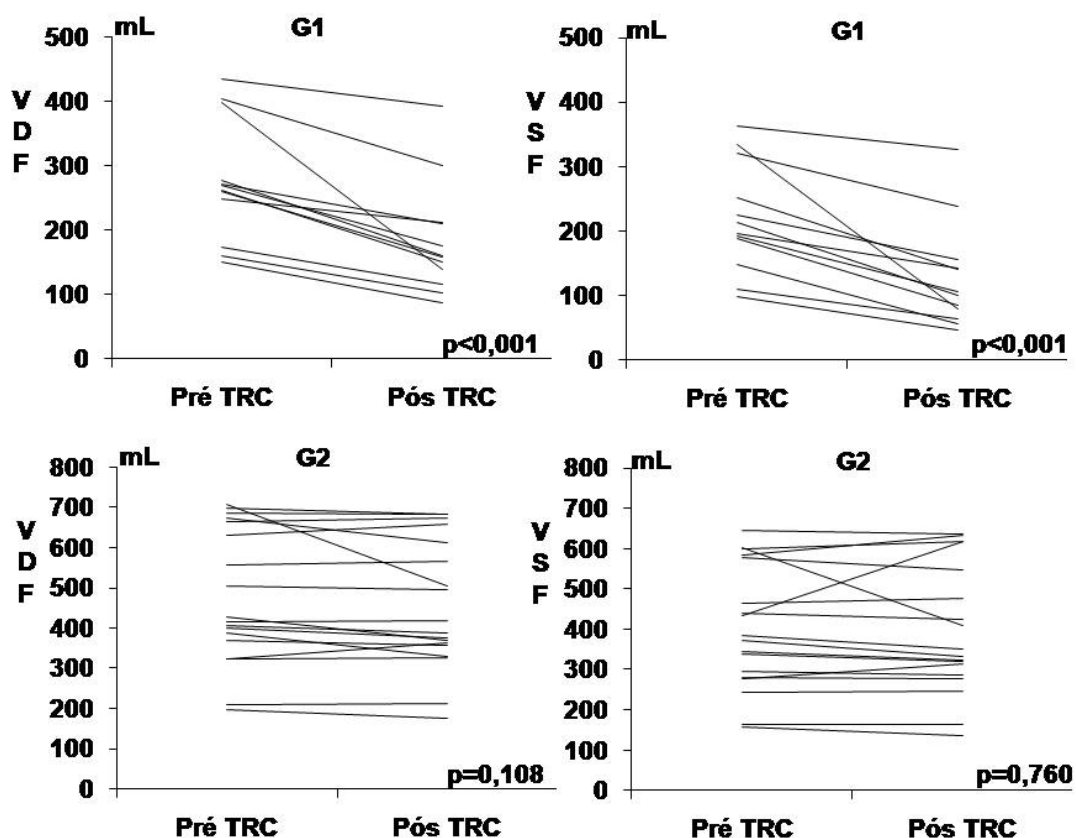


Figura 17. Gráficos mostrando o efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) por paciente sobre os volumes diastólico (VDF) e sistólico (VSF) finais do ventrículo esquerdo nos grupos

#### **4.5.5 Comparação do efeito da TRC sobre a captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc e a função regional do VE, avaliadas pela *Gated SPECT*, entre os grupos**

Pós TRC, a extensão total do defeito de hipocaptação do MIBI-<sup>99m</sup>Tc ao repouso diminuiu de  $14 \pm 5\%$  para  $7 \pm 5\%$  ( $p = 0,003$ ) no G1 e não mudou significativamente no G2 (de  $17 \pm 10\%$  para  $15 \pm 10\%$ ,  $p = 0,249$ , pré e pós TRC, respectivamente). Os escores SSS e SRS também apresentaram o mesmo comportamento, reduziram significativamente no G1, mas não no G2. O SDS não mudou significativamente em ambos os grupos, Tabela 5.

Em relação à captação miocárdica relativa do MIBI-<sup>99m</sup>Tc nas paredes do VE, pós-TRC, foi observado um aumento na captação nas paredes anterior, ântero-septal e ínfero-septal no G1 e nas paredes ântero-septal, ínfero-septal e inferior no G2, nas duas etapas do exame (repouso e após estresse). Contudo, no G2, foi também observada redução estatisticamente significativa na captação do MIBI-<sup>99m</sup>Tc na parede ântero-lateral ao repouso e após estresse farmacológico, Tabela 5 e Figura 18. A Figura 19 mostra imagens da cintilografia cardíaca com MIBI-<sup>99m</sup>Tc, pré e pós-TRC, de dois pacientes do estudo.

Em relação à função regional do VE, após TRC, houve melhora estatisticamente significativa, na motilidade das paredes anterior, ântero-septal, ínfero-septal e inferior e melhora no espessamento das paredes

anterior, ântero-septal e ínfero-septal. No G2, houve piora estatisticamente significativa na motilidade da parede ântero-lateral e no espessamento das paredes ínfero-lateral e ântero-lateral do VE, Tabela 6 e Figura 18.



Tabela 5 – Efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) sobre a captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc nos grupos

Variáveis	Grupo 1 (n = 12)			Grupo 2 (n = 18)		
	Pré TRC	Pós TRC	p	Pré TRC	Pós TRC	p
Média ± DP						
Extensão %	14 ± 5	7 ± 5	0,003	17 ± 10	15 ± 10	0,249
SSS	9 ± 4	5 ± 3	0,021	14 ± 9	12 ± 6	0,092
SRS	6 ± 3	3 ± 3	0,006	10 ± 8	8 ± 7	0,113
SDS	3 ± 2	3 ± 2	0,916	4 ± 2	4 ± 2	0,480
<b>Paredes</b>						
Anterior E	64 ± 10	73 ± 7	0,002	61 ± 10	61 ± 10	0,969
Anterior R	67 ± 7	72 ± 6	0,017	60 ± 10	61 ± 9	0,270
Ântero-septal E	55 ± 6	65 ± 6	<0,001	57 ± 12	61 ± 11	0,004
Ântero-septal R	54 ± 5	61 ± 6	<0,001	55 ± 10	60 ± 10	0,001
Íntero-septal E	58 ± 7	65 ± 7	<0,001	56 ± 8	61 ± 9	0,003
Íntero-septal R	57 ± 7	61 ± 8	0,047	55 ± 7	62 ± 7	<0,001
Inferior E	58 ± 9	62 ± 10	0,110	47 ± 10	52 ± 11	0,002
Inferior R	59 ± 11	62 ± 10	0,193	48 ± 10	51 ± 12	0,044
Íntero-lateral E	72 ± 6	70 ± 8	0,447	69 ± 9	69 ± 9	0,809
Íntero-lateral R	72 ± 7	68 ± 9	0,174	68 ± 9	68 ± 8	0,958
Ântero-lateral E	78 ± 5	78 ± 5	0,941	77 ± 7	73 ± 8	0,005
Ântero-lateral R	78 ± 3	76 ± 6	0,185	77 ± 8	73 ± 7	0,003

E = estresse; Extensão = extensão do defeito de hipocaptação; R = repouso; SDS = escore de reversibilidade do defeito de hipocaptação; SRS = soma dos escores de hipocaptação ao repouso; SSS = soma dos escores de hipocaptação após estresse

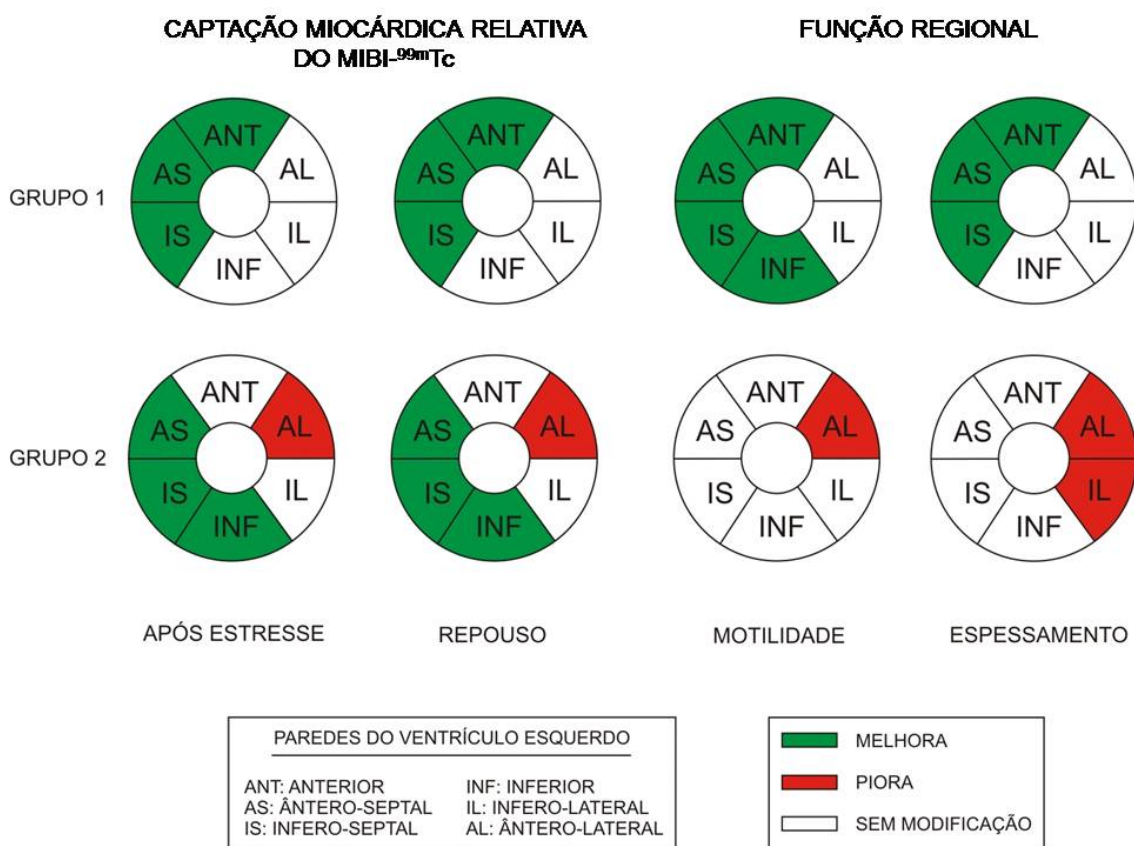


Figura 18 – Mudanças ocorridas nos grupos sobre a captação miocárdica relativa do MIBI-<sup>99m</sup>Tc, motilidade e espessamento nas paredes do ventrículo esquerdo, avaliados pela *Gated SPECT*, pré e pós terapia de ressincronização cardíaca

Tabela 6 – Efeito da terapia de ressincronização cardíaca sobre a motilidade e espessamento regionais do ventrículo esquerdo nos grupos

Variáveis	Grupo 1 (n = 12)			Grupo 2 (n = 18)		
	Pré TRC	Pós TRC	p	Pré TRC	Pós TRC	p
Paredes						
Anterior M	2,4 ± 1,0	1,0 ± 0,9	0,005	2,9 ± 0,7	3,0 ± 0,9	0,321
Anterior Ep	2,0 ± 0,6	0,8 ± 0,9	0,001	2,3 ± 0,4	2,4 ± 0,5	0,345
Ântero-septal M	3,1 ± 0,8	1,3 ± 0,9	<0,001	2,7 ± 1,3	2,8 ± 1,1	0,868
Ântero-septal Ep	2,2 ± 0,5	1,0 ± 0,5	0,001	2,1 ± 0,4	2,0 ± 0,5	0,531
Íntero-septal M	3,0 ± 0,8	1,3 ± 1,1	<0,001	2,8 ± 1,3	2,6 ± 0,8	0,679
Íntero-septal Ep	1,9 ± 0,3	1,0 ± 0,7	0,001	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,6	0,564
Inferior M	2,6 ± 1,2	1,7 ± 1,0	0,017	3,3 ± 0,6	3,0 ± 0,9	0,148
Inferior Ep	1,6 ± 0,4	1,5 ± 0,5	0,588	2,0 ± 0,4	1,9 ± 0,5	0,482
Íntero-lateral M	2,3 ± 1,1	2,0 ± 1,2	0,411	2,8 ± 0,7	2,9 ± 0,6	0,641
Íntero-lateral Ep	1,1 ± 0,7	1,3 ± 0,5	0,233	1,6 ± 0,7	1,9 ± 0,4	0,012
Ântero-lateral M	2,2 ± 1,0	2,1 ± 1,2	0,827	2,6 ± 0,7	3,0 ± 0,7	0,042
Ântero-lateral Ep	0,8 ± 0,7	0,9 ± 0,9	0,824	1,1 ± 0,6	1,9 ± 0,4	<0,001

Ep = espessamento; M = motilidade; TRC = terapia de ressincronização cardíaca

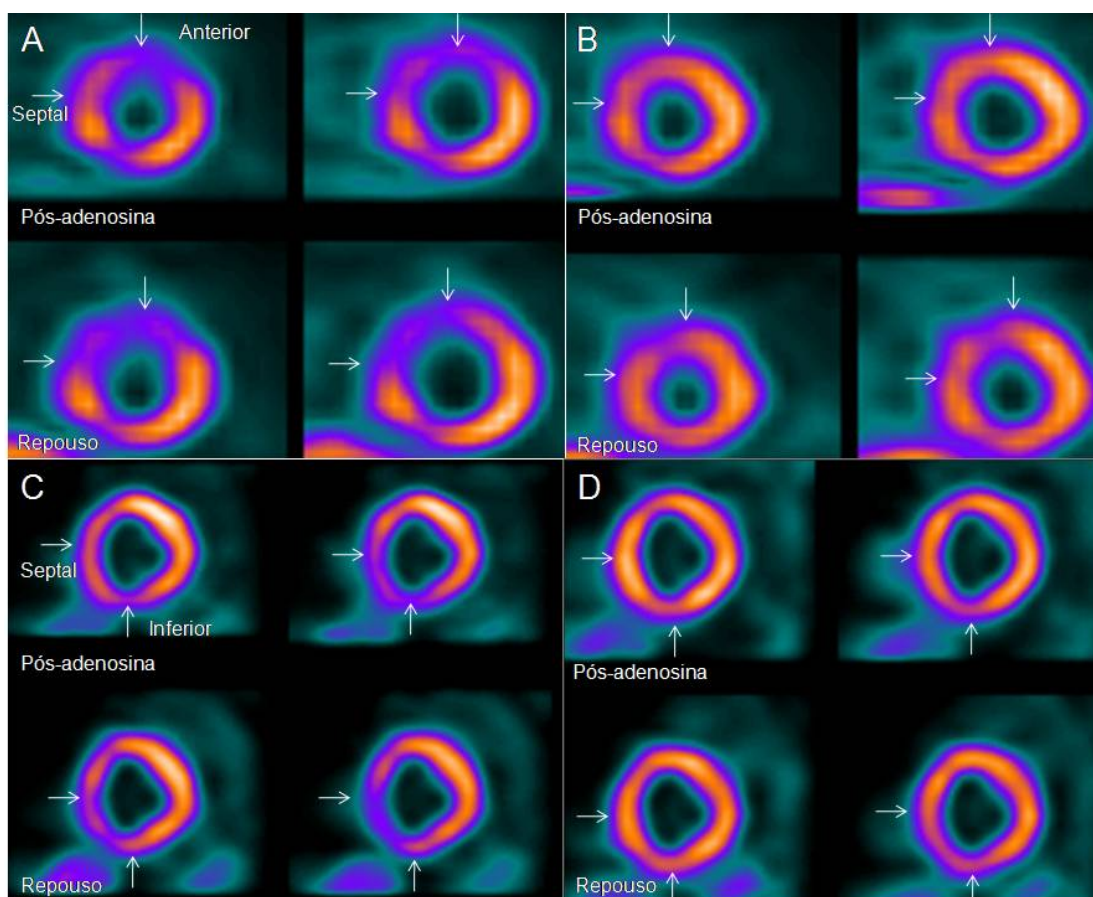


Figura 19. Imagens do eixo curto da cintilografia cardíaca com MIBI-<sup>99m</sup>Tc de um paciente do grupo 1 (imagens superiores) e do grupo 2 (imagens inferiores). A - Observa-se nas imagens pré-TRC, hipocaptação persistente do MIBI-<sup>99m</sup>Tc, de intensidade moderada a acentuada, nas paredes anterior e septal (flechas). B - Imagens pós-TRC que mostram melhora da captação do MIBI-<sup>99m</sup>Tc nas paredes anterior e septal (flechas). C - Observa-se nas imagens pré-TRC, hipocaptação persistente do MIBI-<sup>99m</sup>Tc, de intensidade moderada, nas paredes septal e inferior (flechas). D - Imagens pós-TRC que mostram melhora da captação do MIBI-<sup>99m</sup>Tc nas paredes septal e inferior (flechas), InCor – HCFMUSP, 2008

#### 4.6 Preditores de melhora da FEVE após a TRC

Pré TRC, pela análise univariada, as variáveis que foram consideradas para a construção do modelo múltiplo de regressão logística estão na Tabela 7. Dentre as variáveis selecionadas, destacam-se por esta análise, o uso de digoxina, o VDF, o VSF, o SSS e a captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc nas paredes anterior e inferior como os melhores fatores preditivos de não melhora na FEVE após a TRC. No G1, menor porcentagem de pacientes estava usando digoxina (50% no G1 vs. 89% no G2,  $p = 0,018$ ). O VDF e o VSF foram estatisticamente maiores no G2 em relação ao G1 (VDF:  $477 \pm 168$  mL vs.  $276 \pm 94$  mL,  $p < 0,001$ ; VSF:  $401 \pm 154$  mL vs.  $220 \pm 85$  mL,  $p < 0,001$ , G2 e G1, respectivamente), Figura 20. A captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc foi menor no G2 em relação ao G1 nas paredes anterior na etapa de repouso ( $60 \pm 10\%$  vs.  $67 \pm 7\%$ ,  $p = 0,049$ ) e inferior (etapas de repouso:  $48 \pm 10\%$  vs.  $59 \pm 11\%$ ,  $p = 0,010$ ; e após estresse:  $47 \pm 10\%$  vs.  $58 \pm 9\%$ ,  $p = 0,003$ , G2 e G1 respectivamente), assim como o SSS foi significativamente maior no G2 em relação ao G1 ( $14 \pm 9$  vs.  $9 \pm 4$ ,  $p = 0,039$ ) denotando uma pior captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc no G2 em relação ao G1.

Pela análise de regressão logística múltipla, o VDF foi o melhor fator preditivo independente de aumento da FEVE após TRC,  $p = 0,011$ . Pré-TRC, dentre todas as variáveis analisadas, o VDF mostrou a maior área sobre a curva ROC em predizer não melhora da FEVE após a TRC (área de 0,94; intervalo de confiança de 95% de 0,85 a 1,0). O valor ideal de

ponto de corte do VDF foi 315 mL com uma sensibilidade de 89% e especificidade de 92%,

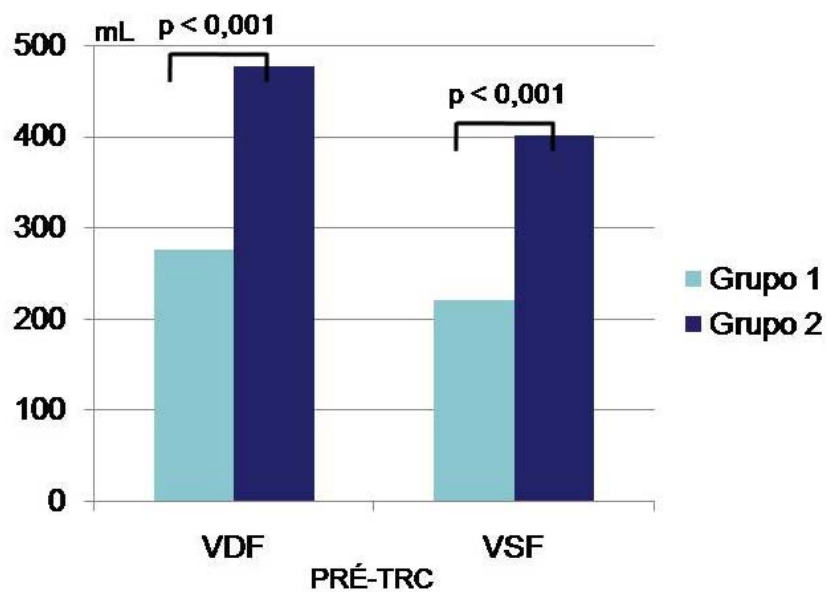


Figura 20. Diagrama de barras mostrando a diferença entre os grupos nos volumes diastólico (VDF) e sistólico (VSF) finais do ventrículo esquerdo pré-terapia de ressincronização cardíaca (TRC)

Tabela 7 – Regressão univariada para as variáveis independentes do estudo.

<b>Variável</b>	<b>OR</b>	<b>Valor p</b>	<b>IC95% para OR</b>
Hipertensão	0,33	0,178	0,07-1,65
Digital	8,00	0,028	1,25-51,14
VDF pré	1,01	0,011	1,00-1,02
VSF pré	1,01	0,010	1,00-1,02
SSS pré	1,17	0,059	0,99-1,38
SRS pré	1,16	0,106	0,97-1,38
SDS pré	1,39	0,108	0,93-2,07
Anterior E pré	0,94	0,172	0,87-1,03
Anterior R pré	0,89	0,061	0,79-1,01
Anterior M pré	2,29	0,111	0,83-6,37
Anterior Ep pré	4,23	0,082	0,83-21,47
Inferior E pré	0,88	0,011	0,80-0,97
Inferior R pré	0,90	0,020	0,83-0,98
Inferior M pré	2,50	0,075	0,91-6,83
Inferior Ep pré	13,06	0,017	1,58-108,21
Ífero-lateral M pré	1,97	0,132	0,82-4,76
Ífero-lateral Ep pré	3,29	0,049	1,00-10,81
Ântero-lateral M pré	2,03	0,147	0,78-5,28
Ântero-lateral Ep pré	2,77	0,144	0,71-10,84

E = estresse; Ep = espessamento; IC = intervalo de confiança; M = motilidade; OR = razão de chances; R = repouso; SDS = escore de reversibilidade do defeito de hipocaptção; SRS = soma dos escores de hipocaptção ao repouso; SSS = soma dos escores de hipocaptção após estresse; VDF = volume diastólico final; VSF = volume sistólico final

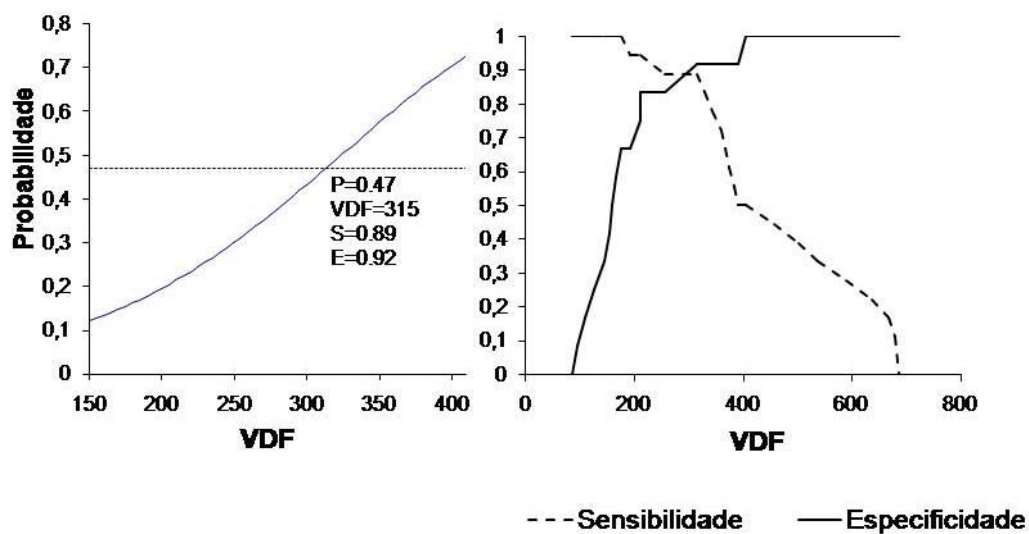


Figura 21. Curva de características operacionais na predição da melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo após a terapia de ressincronização cardíaca. A curva ROC mostrou a maior área sobre a curva para o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDF). O ponto de corte ideal do VDF foi 315 mL (sensibilidade = 89%; especificidade = 92%)





Os principais resultados deste estudo mostram que: 1) independentemente do aumento da FEVE e da redução do remodelamento ventricular esquerdo, a TRC promoveu um aumento significativo na captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc, nas paredes ântero-septal e ínfero-septal, melhorou a classe funcional de IC, na maioria dos pacientes, e reduziu a duração do QRS; 2) a probabilidade de ocorrer aumento na FEVE após a TRC foi maior em pacientes com corações menos dilatados e com maior captação miocárdica regional do MIBI-<sup>99m</sup> pré-terapia, especialmente na parede inferior.

A seqüência de ativação elétrica anormal induzida pelo BRE ou por marca-passos convencionais gera alterações nas condições de sobrecarga ventricular regional, redistribuindo o fluxo sangüíneo miocárdico<sup>86</sup> e criando um metabolismo regional não uniforme<sup>57, 87</sup>. Estudos com marca-passo convencional ou com BRE induzido experimentalmente têm demonstrado os efeitos deste distúrbio elétrico na indução de hipertrofia miocárdica com gradiente apico-basal e septo-lateral e mudanças regionais na expressão de proteínas responsáveis pelo fluxo de cálcio e quinases de estresse<sup>88</sup>. Isto altera a função cardíaca global, exacerba o desacoplamento mecanoenergético e piora ainda mais a capacidade de corações insuficientes de ejetar o sangue. Esses efeitos da dissincronia ventricular poderiam contribuir para a progressão da doença em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda<sup>89</sup> e explicar a alta prevalência de IC sintomática e disfunção ventricular esquerda em portadores de marca-passos convencionais permanentes<sup>90</sup>.

A perfusão miocárdica diminuída, a disfunção mitocondrial e a lesão nas células de Purkinje podem refletir progressão da doença miocárdica na IC crônica. As diferenças transmuralis no tempo de contração aumentam o estresse parietal levando a maior resistência miocárdica, e limitando assim, o fluxo sanguíneo e o aporte de oxigênio, especialmente no endocárdio. A TRC, interessante, melhora a eficiência cardíaca e não aumenta o consumo absoluto de oxigênio miocárdico<sup>59, 87</sup>. Um estudo recente<sup>78</sup> demonstrou que a TRC reverte o remodelamento molecular regional e global, gerando uma ativação de quinases mais homogênea e reduzindo a apoptose.

Outro estudo experimental<sup>86</sup> comparou as consequências da ativação elétrica assíncrona na distribuição do encurtamento da fibra miocárdica e do fluxo sanguíneo nas camadas epicárdicas da parede ventricular esquerda. As análises de regressão linear mostraram comportamentos similares dos gradientes de ativação elétrica, das tensões nas fibras miocárdicas e do fluxo sanguíneo em resposta à assincronia ventricular induzida por marca-passo epicárdico na via de saída do VD ou no ápice do VE. A ativação assíncrona induz redução da força contrátil nas regiões ativadas precocemente e aumento nas regiões ativadas tardiamente. A causa da redistribuição da tensão das fibras pode estar associada às mudanças no seu comprimento durante a sístole precoce. Nas regiões ativadas precocemente ocorre tensão rápida e negativa durante a fase de contração isovolumétrica. No início da fase de ejeção, o comprimento da fibra é diminuído cerca de 10%, seguida por uma mínima tensão negativa na fase

de ejeção. Nas regiões ativadas tardiamente, o comprimento da fibra aumenta cerca de 10% durante a fase de contração isovolumétrica, provavelmente devido à contração das regiões ativadas precocemente, seguida de uma tensão negativa pronunciada na fase de ejeção.

A maioria dos pacientes submetidos à TRC melhoram clinicamente<sup>91</sup>. Entretanto, quando a resposta à TRC é definida através de parâmetros mais objetivos, tais como, remodelamento reverso ou melhora da FEVE, o número de não respondedores está geralmente entre 40 a 50%<sup>92-93</sup>. Os achados deste estudo estão de acordo com estes números, desde que foi observada uma melhora significativa na FEVE em 40% dos pacientes. Além do mais, foi possível discriminar pela *gated SPECT*, quais regiões do VE recuperaram sua função. Através da avaliação regional da função ventricular esquerda, este estudo mostrou a melhora na motilidade das paredes anterior, ântero-septal, ínfero-septal e inferior e aumento no espessamento miocárdico das paredes anterior, ântero-septal e ínfero-septal, provavelmente refletindo a correção dos efeitos deletérios da assincronia eletromecânica nessas paredes. Entretanto, esses efeitos benéficos foram observados apenas no grupo 1. No grupo 2, não foi observado aumento da motilidade em nenhuma região, ocorrendo contrariamente uma piora na motilidade da parede ântero-lateral e uma piora no espessamento nas paredes ântero-lateral e ínfero-lateral.

Pela análise multivariada, o VDF avaliado pela *gated SPECT* foi um fator preditivo independente de não aumento na FEVE após a TRC. Uma dilatação ventricular esquerda importante é considerada um fator

independente de pior prognóstico em pacientes com IC avançada<sup>94</sup>. Os pacientes do G2 tinham VE mais dilatado que os pacientes do G1. Possivelmente, os corações mais dilatados dos pacientes do G2 representavam um estágio mais avançado da doença e por isso não tinham mais reserva muscular para aumentar a força de contração do VE após a terapia. Recentemente, Nishioka et al.<sup>54</sup> demonstraram que pacientes com menores captações cardíaca de meta-iodo-benzilguanidina marcada com iodo-123 (MIBG-<sup>123</sup>I), marcador de atividade simpática cardíaca, tiveram uma menor probabilidade de obter benefícios com a TRC. Estes achados reforçam a noção que para se obter máximos benefícios com a TRC, os pacientes devem ser tratados em um estágio mais precoce da doença, e por isso, provavelmente, outros marcadores de gravidade da IC deveriam ser acrescentados aos critérios de indicação para TRC.

Os pacientes com miocardiopatia dilatada, apesar de ter um coração com mais massa muscular e maior tamanho, apresentam seu fluxo sanguíneo coronário ao repouso e após estresse com dipiridamol (fluxo de reserva) menor do que pacientes sem cardiopatia estrutural<sup>80</sup>. O remodelamento ventricular é um termo abrangente que descreve a mudança no tamanho, na forma e na função ventricular, ocorrendo em resposta a um estímulo patológico<sup>49</sup>. Ele leva ao aumento da tensão parietal, da demanda metabólica e à isquemia miocárdica, principalmente do subendocárdio. A isquemia crônica leva à morte celular por necrose e apoptose e ao desenvolvimento de fibrose miocárdica com conseqüente redução da reserva contrátil por comprometimento do mecanismo de Frank-Starling<sup>95</sup>.

Os resultados da avaliação global da perfusão miocárdica pela *Gated SPECT* com MIBI-<sup>99m</sup>Tc ao repouso e após estresse com adenosina mostraram que ambos os grupos apresentaram melhora na captação regional do MIBI-<sup>99m</sup>Tc, apesar de apenas o grupo 1 ter reduzido a extensão total do defeito de hipocaptação e os escores de intensidade e extensão dos defeitos de hipocaptação após a TRC. A redução do remodelamento ventricular pode ter contribuído para estes resultados satisfatórios na perfusão miocárdica do G1, porém, este fator sozinho não explica a melhora também ocorrida na perfusão regional do G2. Knaapen et al<sup>58</sup> estudaram a perfusão miocárdica em 14 pacientes submetidos à TRC e mostraram pela tomografia por emissão de pósitrons (*PET*) com água marcada ( $H_2O^{15}$ ) que a TRC proporciona aumento no fluxo coronário de reserva, porém, quando o marca-passo é desligado, esses efeitos são cessados. Assim, a melhora da perfusão miocárdica proporcionada pela TRC não depende apenas da redução do remodelamento ventricular.

Até onde foi pesquisado, este é o primeiro estudo que avaliou as diferenças na captação miocárdica regional do MIBI-<sup>99m</sup>Tc de acordo com as mudanças na FEVE após a TRC. Os pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática são os que melhor respondem à TRC em relação aos isquêmicos e aos chagásicos, já que na fisiopatologia da sua doença a fibrose não parece ser um fenômeno preponderante. A presença de cicatriz no miocárdio bloqueia a propagação do estímulo elétrico e, quando localizada na região de maior atraso eletromecânico (principalmente na região pósterolateral), está associada a pior resposta à TRC<sup>28,96, 97</sup>.

A avaliação quantitativa da captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc também pode avaliar viabilidade miocárdica<sup>62</sup>. Sciagra et al<sup>97</sup> mostraram que a presença de importantes defeitos de hipocaptação pela cintilografia miocárdica está associada com a ausência de melhora significativa na FEVE ou redução dos volumes do VE após TRC. Neste estudo foi também analisada a extensão total do defeito de hipocaptação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc ao repouso pré-TRC e não foram observadas diferenças neste parâmetro entre os grupos. Provavelmente, isto ocorreu porque neste estudo, diferentemente do estudo de Sciagra et al<sup>97</sup>, não foram incluídos pacientes com cardiopatia isquêmica. Entretanto, foi observado pela análise univariada que os pacientes do G2 tinham uma menor captação do MIBI-<sup>99m</sup>Tc nas paredes inferior e anterior, em relação aos pacientes do G1. Possivelmente, avaliar a distribuição regional de fibrose parece ser mais importante do que avaliar a extensão total de fibrose no VE. Não se pode descartar que este achado possa ter influenciado no efeito da TRC em reduzir a dissincronia ventricular esquerda no G2, já que a presença de fibrose não permite que o estímulo elétrico passe adequadamente através das paredes miocárdicas.

Os métodos de imagem funcionais, como a medicina nuclear, que avaliam não invasivamente a perfusão e a integridade celular podem fornecer informações sobre o efeito da TRC sobre o desempenho dos miócitos. Alguns estudos têm mostrado que a TRC melhora a captação do radiofármaco no septo e diminui na parede lateral, sugerindo um remodelamento reverso do *status* metabólico celular entre estas paredes<sup>59</sup>.

<sup>87, 98</sup>. Nós observamos que apesar da falta de aumento na FEVE dos pacientes do G2 após a TRC, eles mostraram um aumento na captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc nas paredes ântero-septal, ínfero-septal e inferior e cerca de 60% deles melhoraram clinicamente e apresentaram redução significativa na largura do complexo QRS, podendo sugerir melhora na dissincronia. Chiu et al<sup>71</sup> mostraram que a captação e a retenção celular do MIBI-<sup>99m</sup>Tc são dependentes dos potenciais da membrana plasmática e mitocondrial. Matsuo et al<sup>99</sup> mostraram que a taxa de clareamento miocárdico do MIBI-<sup>99m</sup>Tc fornece informação prognóstica em pacientes com IC. Desta forma, o aumento na captação miocárdica do MIBI-<sup>99m</sup>Tc, como mostrado neste estudo, parece ser indicativo de melhora na função e perfusão celular. Estes efeitos poderiam explicar como esta terapia melhorou os sintomas de IC mesmo em pacientes que não apresentaram aumento na FEVE ou remodelamento reverso do VE.

A base fisiológica para a redistribuição do fluxo sangüíneo de acordo com a ativação elétrica é parcialmente compreendida. O suprimento do fluxo sangüíneo miocárdico pode ser interrompido na contração assíncrona, já que em algumas regiões a contração inicia ou é continuada na diástole, quando a maior parte do fluxo coronário está ocorrendo. De fato, o fluxo sangüíneo está diminuído nas regiões ativadas precocemente, pois a contração inicia durante a diástole final<sup>76</sup>. Porém, isto pode não ser a única explicação, já que as regiões ativadas tardiamente estão se contraindo na diástole precoce e têm seu fluxo sangüíneo aumentado. Uma explicação alternativa seria a diferença no grau de sobrecarga das fibras, representando



a diferença regional na carga de trabalho e assim na demanda de oxigênio. Desta forma, o fluxo sanguíneo regional se adaptaria à necessidade metabólica. As reduções na função endotelial, no fluxo coronário de reserva assim como no tempo de diástole são também prováveis mecanismos responsáveis pelas alterações de fluxo sanguíneo na dissincronia ventricular<sup>75</sup>.

Alguns estudos realizados com *PET* têm demonstrado que a TRC não aumenta a perfusão coronária global ao repouso<sup>58-60</sup>. Na *PET* são usados traçadores mais específicos, e a quantificação da perfusão é feita de forma absoluta e não relativa como na *SPECT*<sup>100</sup>. O MIBI-<sup>99m</sup>Tc é um traçador de fluxo sanguíneo<sup>68</sup>, entretanto, alterações metabólicas que modifiquem os potenciais transmembranas podem diminuir a sua captação<sup>101</sup>. Logo, o aumento ocorrido na captação regional do MIBI-<sup>99m</sup>Tc após a TRC pode estar refletindo não só uma melhora na perfusão miocárdica, mas também uma melhora na homeostase celular.

## 5.1 Limitações do estudo

Foi usado método cintilográfico para avaliar a perfusão miocárdica de forma relativa e não foi realizado correção de atenuação, de forma que, os resultados da quantificação da perfusão podem estar subestimados, principalmente na parede inferior. Entretanto, cada paciente foi controle dele mesmo, e assim, as comparações dos exames nos momentos pré e pós-TRC, provavelmente sofreram pouca influência nos seus resultados.

No BRE, o septo tem sua espessura e seu espessamento reduzido e pode ser interpretado como um defeito de perfusão. Logo, apenas a melhora no espessamento proporcionada pela TRC, poderia levar à melhora aparente na perfusão desta parede. Entretanto, nenhuma melhora ocorreu nos escores de espessamento e de motilidade regional da parede septal no G2 e foi evidenciado aumento significativo na captação miocárdica do traçador nesta parede, Figura 18. No G1, foi também observado que os escores de motilidade e espessamento melhoraram na parede inferior, mas nenhuma mudança significativa ocorreu na captação do MIBI-<sup>99m</sup>Tc nesta região. Diante destes achados, o efeito de volume parcial não parece ter influenciado os resultados da perfusão miocárdica com a *SPECT* com MIBI-<sup>99m</sup>Tc.

Foram adotados critérios rigorosos de inclusão e exclusão de pacientes que resultaram em uma casuística limitada. Outros estudos com maiores coortes de pacientes são necessários para confirmar estes resultados.



Em pacientes com miocardiopatia dilatada não isquêmica, IC refratária ao tratamento medicamentoso otimizado e BRE, a TRC proporcionou:

- 6.1 Melhora na perfusão miocárdica global do VE e distribuição mais homogênea da captação do MIBI-<sup>99m</sup>Tc entre as paredes septal e lateral;
- 6.2 Aumento significativo na captação relativa do MIBI-<sup>99m</sup>Tc, principalmente na região septal; melhorou a classe funcional de IC na maioria dos pacientes e reduziu a duração do QRS, independentemente do aumento da FEVE;
- 6.3 Aumento da FEVE nos pacientes com menor volume diastólico final e maior captação miocárdica regional do MIBI-<sup>99m</sup>Tc. Portanto, a *gated SPECT* pode acrescentar informação para seleção de potenciais candidatos e acompanhamento de pacientes pós-TRC.



## Anexo A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Versão 3 – 28/06/2006

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M  F   
 DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
 ENDEREÇO: ..... Nº.....  
 APTO:.....BAIRRO:.....CIDADE:.....  
 CEP:.....TELEFONE: DDD (.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL: .....  
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): .....  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE : .....SEXO: M  F   
 DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....  
 ENDEREÇO:..... Nº.....  
 APTO: .....  
 BAIRRO:.....CIDADE: .....  
 CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

#### II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "Benefícios da Terapia de Ressincronização sobre Atividade Simpática Cardíaca, Perfusão Miocárdica e Sincronismo Ventricular."

PESQUISADOR: Simone Cristina Soares Brandão

CARGO/FUNÇÃO: pós graduanda INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 119632 SP

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor – Unidade Clínica de Arritmia e Marcapasso - Clínica de Marcapasso e Serviço de medicina Nuclear e Biologia Molecular

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO  RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO   
 RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU S REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

O Sr (a) foi encaminhado pelo seu médico assistente para o nosso serviço de marcapasso para colocar esse aparelho na tentativa de ajudar o seu coração a trabalhar melhor. Esse aparelho que se chama marcapasso atualmente está indicado em pacientes que como o Sr(a) sofrem de insuficiência cardíaca que é uma doença que faz o coração dilatar, isto é, ficar crescido e com dificuldade no bombeamento de sangue pois o coração fica mais fraco e com pouca força. Nos pacientes que já estão tomando todos os tipos de remédios para insuficiência cardíaca e mesmo assim continuam com falta de ar aos mínimos esforços e às vezes até mesmo em repouso, a colocação deste aparelho pode ajudar o seu coração a trabalhar melhor e isto já foi provado por vários estudos no mundo todo. As chances que o Sr(a). tem de melhorar são de mais ou menos 70%. Ainda não sabemos porque algumas pessoas não melhoram tão bem como a maioria e, por isso, nós estamos fazendo este estudo onde o Sr(a). vai fazer alguns exames antes e depois de colocar este marcapasso para observarmos detalhadamente o comportamento funcional e o comportamento da quantidade de sangue que está irrigando seu coração antes e 3 meses após a colocação do aparelho. Além desses exames o Sr. fará um exame para avaliar a atividade Neurovascular, isto é, o comportamento do sistema nervoso antes e após a colocação do aparelho de marcapasso.

Com esses exames e a sua colaboração esperamos estar podendo ajudar às pessoas que não melhoraram tanto com esta terapia e também podermos encontrar critérios mais refinados na seleção dos doentes para colocação deste aparelho.

O aparelho de marcapasso é muito caro e apesar de ser pouco freqüente, o seu implante pode ocasionar complicações para o paciente. Por isso, é de fundamental importância que seja descoberto quais pacientes realmente serão beneficiados com este tratamento. Explicamos logo abaixo ao Sr (a) os riscos da colocação do marcapasso e de cada exame que será feito durante o período do estudo.

Para colocação do aparelho de marcapasso o Sr(a). vai ser submetido a uma cirurgia sob anestesia geral e serão colocados 3 fios dentro do seu coração que irão transmitir uma pequena energia elétrica gerada por uma bateria que é colocada embaixo da pele na região superior do tórax. Em alguns pacientes, não se consegue colocar todos os fios através da veia e assim é necessário fazer um pequeno corte do lado esquerdo do peito (minitoracotomia), para poder colocar um dos fios sobre o lado esquerdo do coração. A bateria do aparelho tem aproximadamente 5 centímetros. A energia que é transmitida ao seu coração não é sentida e o Sr(a) receberá alta do hospital no mínimo em 48 horas após a colocação do marcapasso, devendo voltar ao serviço para revisão do aparelho nos intervalos que serão determinados pelo médico do setor de marcapasso. Os riscos da colocação deste aparelho são relativamente pequenos em torno de 1 a 5 %, entretanto eles existem. O risco de morte também existe porém seja muito baixo (menor que 1%). Cuidados com a ferida cirúrgica precisam ser tomados para não infeccioná-la. Lembro que a indicação do marcapasso é por conta da sua doença e mesmo que o Sr. (a) não queira participar do nosso estudo, o Sr.(a) poderá receber o marcapasso de acordo com as indicações do seu médico assistente.

Em relação aos exames que serão feitos por conta do estudo, estes são todos de baixo risco para o Sr. (a). Precisaremos de 5 tipos:

1. o primeiro deles, que talvez o Sr. (a) já conheça, é o eletrocardiograma, que é um exame simples, sem perigo algum e sem contra-indicações. Este exame é feito para registrarmos o

funcionamento elétrico do seu coração. É um exame onde passamos um gel na sua pele do peito esquerdo e nas extremidades dos braços e pernas e depois grudamos umas pecinhas de borrachas por cima para podermos registrar a atividade elétrica do seu coração. É um exame rápido de no máximo 5 minutos e que é feito à beira do leito.

2. o segundo exame, que vai dizer para gente o quanto o seu coração está fraco, se chama ventriculografia radioisotópica onde será feito no serviço de medicina nuclear. Para fazermos este exame precisamos pegar uma veia do Sr(a) e injetaremos uma substância que se ligará ao seu sangue e emitirá uma luz. Para essa luz ser lida o Sr.(a) irá ficar aproximadamente 10 minutos deitado (a) embaixo de uma máquina tomográfica e assim poderemos depois através de um programa de computação saber a percentagem de sangue que o seu coração está bombeando. Esta substância que será injetada não dá alergia e somente mulheres grávidas não devem recebê-las pois pode prejudicar a formação do feto. Essa substância leva no máximo 24 horas para sair de seu sangue pela urina. O Sr. (a) deverá evitar ficar perto de mulheres grávidas por 24 horas.

3. o terceiro exame que vai servir para a gente saber a quantidade de células vivas e o quanto de sangue está irrigando o seu coração se chama cintilografia miocárdica com MIBI. Este exame também é feito no serviço de medicina nuclear. Novamente precisaremos pegar uma veia para injetar a mesma substância que emite uma luz porém ela será injetada ligada ao MIBI que é um medicamento que se liga somente nas células que estão vivas no seu coração e ela permite também a gente avaliar a quantidade de sangue que está chegando ao seu coração. Esta substância não oferece perigo algum e a única contra-indicação para este exame é a mesma do exame anterior que são as mulheres grávidas. Novamente, para esta luz ser lida o Sr. (a) deverá ficar deitado embaixo de uma máquina de tomografia por aproximadamente 15 minutos, uma hora após a injeção do medicamento.

4. o quarto exame também é feito no serviço de medicina nuclear e vai servir para a gente saber o quanto seu coração dilatado está se esforçando para funcionar. Este exame se chama cintilografia miocárdica com MIBG. O Sr(a). precisará tomar um xarope à base de iodo antes de fazer o exame da cintilografia miocárdica com MIBG por isso o Sr(a) não pode ser alérgico ao iodo. Este xarope serve para proteger a sua tireóide do contraste que é usado para fazer o exame. Esse contraste tem um produto radioativo na sua fórmula. Precisamos também pegar uma veia para injetar o MIBG. O Sr. (a) também precisará ficar deitado embaixo da máquina de tomografia para fazer este exame após a injeção do contraste.

5. o quinto e último exame será feito no serviço de reabilitação cardiovascular. O Sr(a) ficará deitado e uma agulha muito fina (parecida com agulha de acupuntura) será introduzida na sua perna ao lado do joelho para realizar uma série de análises através de um aparelho chamado microneurógrafo. Este aparelho detectará uma série de alterações que a sua doença pode causar no seu sistema nervoso. Durante o exame pediremos para o Sr(a) apertar um aparelho com uma das mãos e depois responder algumas perguntas. Em geral as pessoas não sentem dor durante e após este exame. Algumas pessoas podem ter algum tipo de desconforto na perna onde a agulha ficou por alguns dias e que melhora após o uso de remédios contra inflamação.



Depois que o Sr(a). colocar o marcapasso, além do eletrocardiograma o Sr(a). vai fazer a avaliação do marcapasso para que a gente possa regular o aparelho e acompanhar qualquer problema que possa surgir. O Sr(a). vai repetir também os quatro exames que fez antes de colocar o marcapasso (ventriculografia radioisotópica, cintilografia miocárdica com MIBI, cintilografia com MIBG e microneurografia) 3 meses depois da cirurgia, que vão servir para gente acompanhar o quanto o seu coração melhorou e o que mudou nestes exames após a colocação do aparelho. O Sr.(a) será acompanhado em nosso ambulatório e terá toda assistência do grupo para qualquer eventual complicação. O Sr(a). não é obrigado a participar deste estudo e caso não concorde, receberá a mesma atenção que o seu caso necessita.

---

#### **IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO PESQUISA:**

1. O Sr(a). terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. O Sr(a). terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. O Sr(a). terá salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. O Sr(a). terá disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.
5. O Sr(a). terá viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

---

#### **V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

Dra. Simone Cristina Soares Brandão, Dra. Silvana Angelina D’Orio Nishioka, Prof. Dr. Martino Martinelli Filho. Todos podem ser encontrados na Clínica de Marcapasso do InCor à Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 ou pelos telefones 11 – 30695321 e em caso de emergência o Sr(a). pode procurar o Pronto Socorro do InCor no mesmo endereço e fone: 11 – 30695405

---

#### **VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_ .

---

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

assinatura do pesquisador (carimbo ou nome Legível)

**Anexo B.****FICHA DO PACIENTE**

Paciente: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ DN: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_

Fone: \_\_\_\_\_ End: \_\_\_\_\_

Medicações: ( ) IECA ou BRA \_\_\_\_\_ ( ) Bbloq \_\_\_\_\_ (

) Diurético \_\_\_\_\_ ( ) Digital ( ) Espironolactona \_\_\_\_\_ ( ) Nitratos

( ) Amiodarona \_\_\_\_\_ ( ) Hidralazina \_\_\_\_\_ ( ) AAS ( ) Marevan ( ) Estatinas

Outros: \_\_\_\_\_

CF(NYHA): \_\_\_\_ PA: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_ Etiologia: \_\_\_\_\_ C: \_\_\_\_ Na: \_\_\_\_

Hb: \_\_\_\_ ECO (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_): FEVE \_\_\_\_ DVE: \_\_\_\_\_ IM: \_\_\_\_\_

ECG: QRS(ms) \_\_\_\_\_

Exames Cintilográficos: 1. <sup>123</sup>I-MIBG (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_)

2. Ventriculografia radioisotópica (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_)

3. Gated SPECT <sup>99m</sup>Tc-MIBI (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_)

\*\* Implante MP multissítio (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_) Modelo: \_\_\_\_\_

1° Avaliação (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_) DM ( ) HAS ( ) DLP ( )

2° Avaliação (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_) TBG ( ) Asma ( ) DPOC ( )

3° Avaliação (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_)

Três meses após Ressincronização Cardíaca (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_): PA = \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_

Medicações: ( ) IECA ou BRA \_\_\_\_\_ ( ) Bbloq \_\_\_\_\_ ( ) Diurético \_\_\_\_\_

( ) Digital ( ) Espironolactona \_\_\_\_\_ ( ) Nitratos \_\_\_\_\_ ( ) Amiodarona \_\_\_\_\_

( ) Hidralazina \_\_\_\_\_ ( ) AAS ( ) Marevan \_\_\_\_\_ ( ) Estatinas \_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_

CF (NYHA): \_\_\_\_ ECO (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_): FEVE \_\_\_\_ DVE: \_\_\_\_\_ IM: \_\_\_\_\_

ECG: QRS(ms) \_\_\_\_\_

Exames Cintilográficos: 4. <sup>123</sup>I-MIBG (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_)

5. Ventriculografia Radioisotópica (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_)

6. Gated SPECT <sup>99m</sup>Tc-MIBI (data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_)

**Anexo C.**

Classificação de insuficiência cardíaca por classe funcional (CF) da *New York Heart Association (NYHA)*

CF	Descrição
NYHA	
I	Pacientes com doença cardíaca, porém sem limitação para atividades físicas habituais.
II	Paciente com leve limitação para atividades físicas habituais; assintomáticos ao repouso.
III	Paciente com limitação proeminente para atividades físicas habituais; assintomáticos ao repouso.
IV	Paciente sintomático inclusive ao repouso

FONTE: Bennett JA, Riegel B, Bittner V , Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung* 2002;31:262-70.

**Anexo D.**

Tabela – Descrição da via de implante do cabo-eletrodo no ventrículo esquerdo e dos sítios de colocação dos eletrodos nos ventrículos em cada paciente do estudo (n°)

n°	Via de implante	Sítio ventrículo direito	Sítio ventrículo esquerdo
1	seio coronário	ponta	lateral
2	toracotomia	septo	lateral
3	seio coronário	septo alto	ínfero-lateral
4	seio coronário	septo baixo	ínfero-lateral
5	toracotomia	septo baixo	lateral
6	seio coronário	via de saída	ântero-lateral
7	seio coronário	septo médio	lateral
8	seio coronário	septo	não mencionado o local
9	seio coronário	septo alto	posterior
10	seio coronário	septo baixo	ântero-lateral
11	seio coronário	septo médio	pósterio-lateral
12	seio coronário	septo baixo	posterior
13	toracotomia	septo baixo	ponta
14	seio coronário	septo baixo	lateral
15	seio coronário	ponta	lateral
16	seio coronário	septo baixo	pósterio-lateral
17	seio coronário	septo baixo	pósterio-lateral
18	toracotomia	septo baixo	lateral
19	seio coronário	via de saída	Inferior
20	seio coronário	via de saída	posterior/inferior
21	seio coronário	via de saída	ântero-lateral
22	seio coronário	septo alto	lateral
23	seio coronário	septo médio	ântero-lateral
24	toracotomia	septo baixo	lateral
25	toracotomia	ponta	lateral
26	seio coronário	septo baixo	seio coronário distal
27	seio coronário	septo baixo	lateral
28	toracotomia	septo médio	não mencionado local
29	seio coronário	septo médio	seio coronário distal
30	seio coronário	septo baixo	lateral



1. American heart association. Heart and Stroke facts: 2006 statistical update. Dallas, Texas: american heart association; 2006.
2. Fonawow GC, Yancy CW, Heywood JT. Adherence to heart failure quality-of-care indicators in US hospitals: analysis of the ADHERE registry. *Arch Intern Med.* 2005;165:1469-77.
3. Aghababian RV. Acutely decompensated heart failure: opportunities to improve care and outcomes in the emergency department. *Rev Cardiovasc Med.* 2002;3 Suppl 4:S3-9.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Review of the II Guidelines of the Sociedade Brasileira de Cardiologia for the diagnosis and treatment of heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(Suppl 4):1-30.
5. DATASUS – ministério da saúde – <http://www.datasus.gov.br>.
6. Gibbs CR, Jackson G, Lip GYH. ABC of heart failure: non-drug management. *BMJ* 2000;320(5):366-9.
7. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35.
8. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9215):1575-81.

9. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-7.
10. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558-69.
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
12. Cleland JG, Swedberg K, Poole-Wilson PA. Successes and failures of current treatment of heart failure. *Lancet*. 1998;352 Suppl 1:S119-28.
13. Cadeiras M, von Bayern MP, Deng MC. Cardiac transplantation: any role left? *Heart Fail Clin*. 2007;3(3):321-47.
14. Elefteriades JA, Tolis Jr G, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1411-7.
15. Puig LB, Gaiotto FA, Oliveira Junior JL, Pardi MM, Bacal F, Mady C, Fernandes F, Bellotti G, Ramires JAF, Oliveira AS. Mitral valve replacement and remodeling of the left ventricle in dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation. Initial results. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(2):224-9.

16. Romano MA, Bolling SF. Update on mitral repair in dilated cardiomyopathy. *J Card Surg.* 2004;19:396-400.
17. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49.
18. Greenberg B, Mehra M. Should all patients with heart failure and intraventricular conduction defect or dyssynchrony receive cardiac resynchronization therapy? *Circulation.* 2006;114:2685-91.
19. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1996;53(2):163-70.
20. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP; Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143(3):398-405.
21. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN; Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143(6):1085-91.



22. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur. Heart J.* 2000;21:1246-50.
23. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-7.
24. Wiggers CJ. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol.* 1925;73:346-78.
25. Kyriakides ZS, Manolis AG, Kolettis TM. The effects of ventricular asynchrony on myocardial perfusion. *Int J Cardiol.* 2007;119:3-9.
26. Baller D, Wolpers HG, Zipfel J, Hoefft A, Hellige G. Unfavorable effects of ventricular pacing on myocardial energetics. *Basic Res Cardiol.* 1981;76:115-23.
27. Xiao HB, Brecker SJD, Gibson DG. Effect of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1992;68:403-7.
28. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J; Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation.* 2001;104(25):3026-9.
29. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study

- Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873-80.
30. Godoy IE, Mor-Avi V, Weinert L, Vignon P, Korcarz C, Spencer KT, Lang RM. Use of color kinesis for evaluation of left ventricular filling in patients with dilated cardiomyopathy and mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(7):1598-606.
31. Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetters B, Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation.* 1999;99(12):1567-73.
32. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, Merrick SH, DeMarco T, Chatterjee K, Scheibly K, Saxon LA. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1221-7.
33. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, Pochet T, Salo R, Kramer A, Spinelli J; PATH-CHF (PACing THERAPIES in Congestive Heart Failure) Investigators; CPI Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1957-65.
34. Touiza A, Etienne Y, Gilard M, Fatemi M, Mansourati J, Blanc JJ. Long-term left ventricular pacing: assessment and comparison with biventricular

- pacing in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1966-70.
35. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17:1974-9.
36. Martinelli Filho M; SBC-AMB. Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas - SOBRAC/SBC; Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial - DECA/SBCCV. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). *Bras Cardiol* 2007; 89(6) : e210-e238.
37. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(11):1115-40.
38. Hunt SA; ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):e1-82.
39. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. *Cardiac*

- resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845-53.
40. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* 2003;289(20):2685-94.
41. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.
42. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Böcker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group; Guidant Heart Failure Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(12):2109-16.
43. Lozano I, Bocchiardo M, Achtelik M, Gaita F, Trappe HJ, Daoud E, Hummel J, Duby C, Yong P; VENTAK CHF/CONTAK CD Investigators Study Group. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized

- crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1711-2.
44. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, Gorcsan J 3rd, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu CM. Cardiac resynchronization therapy: Part 1--issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(12):2153-67.
45. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2002;347(2):81-8.
46. Achilli A, Peraldo C, Sassara M, Orazi S, Bianchi S, Laurenzi F, Donati R, Perego GB, Spampinato A, Valsecchi S, Denaro A, Puglisi A; SCART Study Investigators. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29 Suppl 2:S11-9.
47. Moreo A, de Chiara B, Cataldo G, Piccalò G, Lobiati E, Parolini M, Frigerio M, Ciliberto GR, Mauri F. Prognostic value of serial measurements of left ventricular function and exercise performance in chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:905-10.
48. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87(6 Suppl):VI17-23.

49. 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;35:569-82.
50. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, Chan YS, Kong SL, Bax JJ. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112(11):1580-6.
51. Ogita H, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Yamada T, Asano Y, Hirata A, Asai M, Kusuoka H, Hori M, Hoki N. Prognostic significance of cardiac (123)I metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. *Heart*. 2001;86(6):656-60.
52. Anastasiou-Nana MI, Terrovitis JV, Athanasoulis T, Karaloizos L, Geramoutsos A, Pappa L, Tsagalou EP, Efentakis S, Nanas JN. Prognostic value of iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial uptake and heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005;96(3):427-31.
53. Matsui T, Tsutamoto T, Maeda K, Kusukawa J, Kinoshita M. Prognostic value of repeated 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with dilated cardiomyopathy with congestive heart failure before and after optimized treatments – comparison with neurohumoral factors. *Circ J* 2002;66:537-43.

54. Nishioka SAD, Martinelli Filho M, Brandão SCS, Giorgi MC, Vieira MLC, Costa R, Mathias W, Meneghetti JC. Cardiac Sympathetic Activity pre and post Resynchronization Therapy Evaluated by <sup>123</sup>I-MIBG myocardial Scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(6):852-9.
55. Somsen GA, Verberne HJ, Burri H, Ratib O, Righetti A. Ventricular mechanical dyssynchrony and resynchronization therapy in heart failure: a new indication for Fourier analysis of gated blood-pool radionuclide ventriculography. *Nucl Med Commun* 2006;27:105-112.
56. Brandão SC, Giorgi MC, de Miche RT, Nishioka SD, Lopes RW, Izaki M, Soares Junior J, Martinelli Filho M, Meneghetti JC. Sincronia Ventricular em Portadores de Miocardiopatia Dilatada e Indivíduos Normais: Avaliação Através da Ventriculografia Radioisotópica. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88:596-601.
57. Nowak B, Sinha AM, Schaefer WM, Koch KC, Kaiser HJ, Hanrath P, Buell U, Stellbrink C. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1523-8.
58. Knaapen P, van Campen LM, de Cock CC, Götte MJ, Visser CA, Lammertsma AA, Visser FC. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial perfusion reserve. *Circulation*. 2004;110(6):646-51.
59. Lindner O, Vogt J, Kammeier A, Wielepp P, Holzinger J, Baller D, Lamp B, Hansky B, Körfer R, Horstkotte D, Burchert W. Effect of cardiac resynchronization therapy on global and regional oxygen consumption

- and myocardial blood flow in patients with non-ischaemic and ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2005;26(1):70-6.
60. Sundell J, Engblom E, Koistinen J, Ylitalo A, Naum A, Stolen KQ, Kalliokoski R, Nekolla SG, Airaksinen KE, Bax JJ, Knuuti J. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(6):1027-33.
61. Lewin HC, Sciammarella MG, Watters TA, Alexander HG. An overview of contemporary nuclear cardiology. *Curr Cardiol Rep.* 2004;6(1):13-9.
62. Brandao S, Cagnac R, Roncalli J, Lotterie JA, Elbaz M, Richez F, Galinier M, Carrie D, Alibelli-Chemarin MJ. Identification of viable myocardium in ischemic heart disease with severe left ventricular contractile dysfunction: comparison of myocardial scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi and with <sup>201</sup>-thallium. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005;98(6):620-7.
63. Van Train KF, Areeda J, Garcia EV, Cooke CD, Maddahi J, Kiat H, Germano G, Silagan G, Folks R, Berman DS. Quantitative same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi SPECT: definition and validation of stress normal limits and criteria for abnormality. *J Nucl Med.* 1993 Sep;34(9):1494-502.
64. Slomka PJ, Hurwitz GA, St Clement G, Stephenson J. Three-dimensional demarcation of perfusion zones corresponding to specific coronary arteries: application for automated interpretation of myocardial SPECT. *J Nucl Med.* 1995;36(11):2120-6.



65. Germano G, Kavanagh PB, Slomka PJ, Van Kriekinge SD, Pollard G, Berman DS. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: the Cedars-Sinai approach. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(4):433-54.
66. Germano G, Kavanagh PB, Waechter P, Areeda J, Van Kriekinge S, Sharir T, Lewin HC, Berman DS. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and reproducibility. *J Nucl Med*. 2000;41(4):712-9.
67. Abidov A, Germano G, Hachamovitch R, Berman DS. Gated SPECT in assessment of regional and global left ventricular function: major tool of modern nuclear imaging. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:261-79.
68. Kailasnath P, Sinusal AJ. Comparison of Tl-201 with Tc-99m-labeled myocardial perfusion agents: technical, physiologic, and clinical issues. *J Nucl Cardiol* 2001;8:482-98.
69. Travin MI. Use of myocardial perfusion imaging to assess viability. *J Nucl Cardiol* 2000;7:72-80.
70. Acampa W, Benedetto CD, Cuocolo A. An overview of radiotracers in nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2000;7:701-7.
71. Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium(I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med*. 1990;31(10):1646-53.
72. Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, Kawamura M, Jones AG, Holman BL, Piwnica-Worms D. Subcellular distribution and analysis of

- technetium-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med.* 1992;33(8):1516-22.
73. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Arai T, Araki T. Technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 uptake in rat myocardial cells. *J Nucl Med.* 1998;39(2):266-71.
74. Beanlands RS, Dawood F, Wen WH, McLaughlin PR, Butany J, D'Amati G, Liu PP. Are the kinetics of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation.* 1990;82(5):1802-14.
75. Higgins JP, Williams G, Nagel JS, Higgins JA. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am Heart J.* 2006;152(4):619-26.
76. Wackers FJ. Myocardial perfusion defects in left bundle branch block: true or false? Fact or artifact *J Nucl Cardiol.* 1997;4:550-2.
77. Nishijima Y, Sridhar A, Viatchenko-Karpinski S, Shaw C, Bonagura JD, Abraham WT, Joshi MS, Bauer JA, Hamlin RL, Györke S, Feldman DS, Carnes CA. Chronic cardiac resynchronization therapy and reverse ventricular remodeling in a model of nonischemic cardiomyopathy. *Life Sci* 2007;81(14):1152-9.
78. Chakir K, Daya SK, Tunin RS, Helm RH, Byrne MJ, Dimaano VL, Lardo AC, Abraham TP, Tomaselli GF, Kass DA. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. *Circulation* 2008;117(11):1369-77.

79. Zhou Q, Henein M, Coats A, Gibson D. Different effects of abnormal activation and myocardial disease on left ventricular ejection and filling times. *Heart*. 2000;84(3):272-6.
80. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, Gallopin M, Salvadori P, Sorace O, Carpeggiani C, Poddighe R, L'Abbate A, Parodi O. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2002;105(2):186-93.
81. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Normatização dos Equipamentos e Técnicas de Exame para Realização de Exames Ecocardiográficos. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82 (supl. II):1-10.
82. 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 Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
83. Garcia EV, Cooke CD, Van Train KF, Folks R, Peifer J, DePuey EG, Maddahi J, Alazraki N, Galt J, Ezquerra N, et al. Technical aspects of myocardial SPECT imaging with technetium-99m sestamibi. *Am J Cardiol*. 1990;66(13):23E-31E.
84. Germano G, Berman DS. Quantitative single-photon emission computed tomography imaging. *Current Cardiology Reports* 2005;7:136-142.
85. Germano G, Erel J, Lewin H, Kavanagh PB, Berman DS. Automatic quantitation of regional myocardial wall motion and thickening from gated

- technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1360-7.
86. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, Allessie MA, Reneman RS. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol.* 1990;259:H300-8.
87. Ukkonen H, Beanlands RS, Burwash IG, de Kemp RA, Nahmias C, Fallen E, Hill MR, Tang AS. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation.* 2003;107:28-31.
88. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit. *Circulation.* 2004;109:300-7.
89. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial 1: *JAMA.* 2002;288:3115-23.
90. Thackray SD, Witte KK, Nikitin NP, Clark AL, Kaye GC, Cleland JG. The prevalence of heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a typical regional pacemaker population. *Eur Heart J.* 2003;24:1143-52.
91. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, Hartling L, Klassen T, Abraham W. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 2004;141:381-90.

92. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lau CP. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105(4):438-45.
93. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR; Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107(15):1985-90.
94. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, Laks H, Walden JA. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72(9):672-6.
95. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nickl W, Pieske B, Pioch K, Lüdemann J, Wiesner S, Hasenfuss G, Posival H, Just H, Burkhoff D. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation*. 1996;94(4):683-9.
96. Chalil S, Stegemann B, Muhyaldeem SA, Khadjooi K, Foley PW, Smith RE, Leyva F. Effect of posterolateral left ventricular scar on mortality and morbidity following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:1201-9.

97. Sciagrà R, Giaccardi M, Porciani MC, Colella A, Michelucci A, Pieragnoli P, Gensini G, Pupi A, Padeletti L. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med* 2004;45(2):164-8.
98. Nowak B, Stellbrink C, Sinha AM, Kaiser HJ, Reinartz P, Koos R, Markus K, Hanrath P, Buell U, Schaefer WM. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial blood flow measured by oxygen-15 water positron emission tomography in idiopathic-dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2004;93(4):496-9.
99. Matsuo S, Nakae I, Tsutamoto T, Okamoto N, Horie M. A novel clinical indicator using Tc-99m sestamibi for evaluating cardiac mitochondrial function in patients with cardiomyopathies. *J Nucl Cardiol* 2007;14(2):215-20.
100. Machac J, Bacharach SL, Bateman TM, Bax JJ, Beanlands R, Bengel F, Bergmann SR, Brunken RC, Case J, Delbeke D, DiCarli MF, Garcia EV, Goldstein RA, Gropler RJ, Travin M, Patterson R, Schelbert HR; Quality Assurance Committee of the American Society of Nuclear Cardiology. Positron emission tomography myocardial perfusion and glucose metabolism imaging. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:e121-51.
101. Beller GA, Glover DK, Edwards NC, Ruiz M, Simanis JP, Watson DD. <sup>99m</sup>Tc-sestamibi uptake and retention during myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation*. 1993;87:2033-42.