



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**Luiz Eduardo Montenegro Camanho**

**Desenvolvimento de um escore de predição de resposta à terapia  
de ressincronização cardíaca em portadores de insuficiência  
cardíaca com fração de ejeção reduzida**

Rio de Janeiro

2020

Luiz Eduardo Montenegro Camanho

**Desenvolvimento de um escore de predição de resposta à terapia de resincronização cardíaca em portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Dr. Ricardo Mourilhe Rocha

Coorientador: Dr. Eduardo Benchimol Saad

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

C172 Camanho, Luiz Eduardo Montenegro.  
Desenvolvimento de um escore de predição de resposta à terapia de ressincronização cardíaca em portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida / Luiz Eduardo Montenegro Camanho – 2020.  
108 f.

Orientador: Ricardo Mourilhe Rocha.  
Coorientador: Eduardo Benchimol Saad.  
Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Insuficiência cardíaca – Teses. 2. Insuficiência cardíaca – Mortalidade – Teses. 3. Terapia de ressincronização cardíaca. 4. Doenças cardiovasculares em idosos – Teses. I. Rocha, Ricardo Mourilhe. II. Saad, Eduardo Benchimol. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.12-008.315-053.9

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Luiz Eduardo Montenegro Camanho

**Desenvolvimento de um escore de predição de resposta à terapia de resincronização cardíaca em portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 18 de agosto de 2020.

Coorientador: Dr. Eduardo Benchimol Saad  
Hospital Pró-Cardíaco

Banca Examinadora:

---

Dr. Ricardo Mourilhe Rocha (Orientador)  
Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ

---

Prof. Dr. Denilson Campos de Albuquerque  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof. Dr. Roberto Esporcatte  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Dr. Fernando Bacal  
Universidade de São Paulo

---

Prof. Dr. Leandro Ioschpe Zimmerman  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rio de Janeiro

2020

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Jayme (*in memoriam*) e Eni. Vocês me deram a vida e me ensinaram desde muito cedo o caminho a seguir. Não existem palavras para agradecer tudo que me proporcionaram. Quanto orgulho de ser filho de vocês.

À Flávia, esposa, companheira, amiga e confidente de todas as horas. Sem você, nada disto seria possível. Obrigado pela paciência e pelo incentivo incondicional em todas as horas. Você é o meu porto seguro.

À pequena Helena, filha amada, que chegou para encher nossa vida e nossos corações de pura felicidade. Com você por perto, tudo fica melhor.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao terminar este trabalho, tenho a sensação de dever cumprido. E na verdade, não finalizamos nada sozinhos. São muitas as pessoas que nos auxiliam a construir algo melhor. Assim sendo, quero deixar aqui o meu agradecimento registrado:

À minha irmã Ana Luiza, exemplo e companheira desde tão cedo. Obrigado por estar sempre do meu lado.

Aos meus afilhados tão amados Bernardo, Carolina, Catarina e Maria Eduarda, por me ensinarem a ser uma pessoa melhor.

A Ricardo Mourilhe-Rocha, meu orientador e amigo, que tanto me ajudou neste caminho. Obrigado por acreditar neste projeto e pelo incentivo incansável.

Ao meu amigo e coorientador Eduardo Benchimol Saad, por toda ajuda e apoio incondicional. Obrigado pela parceria de uma vida toda.

Aos meus amigos Charles Slater, Lucas Carvalho Dias, Gustavo Vignoli dos Santos e Luiz Antônio Oliveira Inácio Junior e Paulo Joaquim Sibilio Maldonado Filho. Com vocês ao lado, o dia a dia fica mais fácil. Obrigado por me ensinarem tanto.

À professora Andréa Araújo Brandão, pela disponibilidade e generosidade em ajudar a finalizar este trabalho.

A Marcelo Goulart Correia, estatístico e amigo de todas as horas. Obrigado pela paciência para comigo.

À bibliotecária Eliana Rosa da Fonseca, que tanto me ajudou nas pesquisas deste projeto. Obrigado por tudo.

A Marcelo Krieger, pelo apoio tecnológico espontâneo e incansável. Obrigado por acreditar neste projeto.

À professora Lúcia Venina de Mattos Almeida, pela revisão final do texto. Obrigado pelo empenho e pelo carinho de sempre.

A toda a equipe e colegas do Hospital Pró-Cardíaco, que tanto me ensinam e estimulam na jornada da vida.

E, por fim, gostaria de agradecer àqueles que são o motivo disto tudo: os pacientes. A vocês, a minha eterna gratidão e profundo respeito.

Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos.

*Friederich Nietzsche*

## RESUMO

CAMANHO, Luiz Eduardo Montenegro. **Desenvolvimento de um escore de predição de resposta à terapia de ressincronização cardíaca em portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida**. 2020. 108 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é uma opção terapêutica válida para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção (FE) reduzida e classe funcional avançada. Estudo retrospectivo de 249 pacientes portadores de IC submetidos a implante de marcapasso ressincronizador associado ou não ao cardioversor-desfibrilador (CDI), no período de março de 2006 a junho de 2015. O objetivo primário foi desenvolver um escore de predição de resposta à TRC. Os objetivos secundários foram: avaliar o impacto da idade avançada (>65 anos) na resposta clínica e na mortalidade cardiovascular e geral; avaliar a taxa de complicações agudas relacionadas ao procedimento em pacientes idosos; definir fatores preditivos de super-resposta à TRC, assim como o prognóstico e evolução a longo prazo desta população. Os critérios de responsividade foram: melhora da classe funcional ( $\geq 1$  NYHA); e/ou aumento da FE ( $\geq 10\%$ ); e/ou diminuição do diâmetro sistólico final do VE (DSFVE) ( $\geq 15\%$ ). Os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 anos; IC e tratamento clínico otimizado; classe funcional II-IV; QRS  $\geq 120$  ms; FE  $\leq 35\%$ . Os critérios de exclusão foram: expectativa de vida inferior a um ano, bradiarritmia sintomática com complexo QRS estreito e infarto do miocárdio ou cirurgia cardíaca recentes (<6 meses). Em relação aos resultados, foi criado um modelo de regressão logística para criação do escore. A partir da análise da curva ROC, o ponto de corte estabelecido foi três, apresentando uma sensibilidade de 60%, especificidade de 80% e acurácia de 78%. As seguintes variáveis foram associadas a uma não resposta à TRC: disfunção renal avançada (estágio 4 ou 5); doença pulmonar obstrutiva crônica; fibrilação atrial e DSFVE > 55 mm. Os dois primeiros critérios receberam 3 pontos e os dois últimos 2 pontos, totalizando 10 pontos e, gerando assim, o RESYNC score. A resposta à TRC não foi diretamente afetada pela idade, com taxas similares nos pacientes idosos (> 65 anos) ou muito idosos (>75 anos). A mortalidade cardiovascular ( $p=0,73$ ) e as complicações agudas relacionadas ao procedimento ( $p=ns$ ) também foram similares. Apenas a mortalidade total foi maior no grupo > 75 anos ( $p=0,03$ ). 48 pacientes (19%) apresentaram uma super-resposta à TRC, caracterizada pelo aumento da FE  $\geq 45\%$  e/ou diminuição do DSFVE  $\geq 30\%$  seis meses após o implante. Em uma análise multivariada, os fatores relacionados à super-resposta à TRC foram: complexo QRS mais largo e estimulação ventricular direita persistente. A super-resposta se associou a um excelente prognóstico a longo prazo com redução significativa da mortalidade total e da taxa de internação por IC. Em conclusão, um RESYNC score  $\leq 3$  sugere fortemente uma resposta positiva à TRC e deve ser útil para estratificação prévia desta população.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Terapia de ressincronização cardíaca. Escore de predição. Idosos. Super-resposta. Mortalidade.

## ABSTRACT

CAMANHO, Luiz Eduardo Montenegro. **Development of a cardiac resynchronization therapy predicting score in heart failure patients with reduced ejection fraction**. 2020. 108 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a valid therapeutic option for heart failure (HF) patients with reduced ejection fraction (EF) and advanced functional class (FC). A retrospective study of 249 patients with HF who underwent biventricular pacemaker implantation associated or not with the cardioverter-defibrillator (ICD), from March 2006 to June 2015. The main objective was to develop a prediction score for CRT. The secondary objectives were to assess the impact of advanced age (> 65 years) on the clinical response and total and cardiovascular mortality; to assess the rate of acute and procedural complications in old patients; to describe the predictors factors associated with super response to CRT and long-term outcomes. The CRT response criteria were the improvement of FC ( $\geq 1$  NYHA) and an increase in EF (>10%) and or decrease in left ventricular end-systolic diameter (LVESD >15%). The inclusion criteria were age > 18 years with optimized pharmacological therapy, New York Heart Association (NYHA) FC II/IV, QRS  $\geq 120$  ms, and EF  $\leq 35\%$ . The exclusion criteria were severe clinical disease with a life expectancy of < 1 year, symptomatic bradyarrhythmia with a narrow QRS complex, and recent myocardial infarct and cardiac surgery (< 6 months). Regarding the results, a logistic regression model was created to develop the score. From the analysis of the ROC curve, the cutoff point established was three, with a sensitivity of 60%, specificity of 80% and accuracy of 78%. The following variables were associated with a non-response to CRT: advanced renal dysfunction (stage 4-5), chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation and LVESD > 55 mm. The first two criteria received three points and the last two points, totaling 10 points and thus generating the RESYNC score. The response to CRT was not directly affected by age, with similar rates in old (> 65 years) and very old (> 75 years) patients. Cardiovascular mortality ( $p=0.73$ ) and acute complications related to the procedure ( $p=ns$ ) were also similar. Only total mortality was higher in the group > 75 years ( $p=0.03$ ). 48 patients (19%) had a super response to CRT characterized by an increase in EF > 45% and/ or a decrease in LVESD > 30% six months after implantation. Multivariate analysis demonstrated that longer QRS duration ( $\geq 150$  ms) and persistent right ventricular (RV) pacing were predictive of super response in this population. The cardiovascular mortality was not affected, but significant reductions in all-cause mortality and HF hospitalization rates in super-responders were observed. In conclusion, a RESYNC score  $\leq 3$  strongly suggests a positive response to CRT and should be useful for previous stratification of this population.

Keywords: Heart failure. Cardiac resynchronization therapy. Predicting score. Old. Super response. Mortality.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 –	Curva ROC do modelo de predição de resposta .....	33
Figura 1 –	Exemplos de possíveis respondedores à TRC .....	38
Figura 2 –	Exemplos de possíveis não respondedores à TRC .....	38
Gráfico 2 –	Resposta à TRC .....	39
Gráfico 3 –	Curva <i>Kaplan-Meier</i> de sobrevida cardiovascular nos 2 grupos de pacientes (RESYNC 0-3 e RESYNC 4-10) .....	40
Gráfico 4 –	Curva <i>Kaplan-Meier</i> de sobrevida geral nos 2 grupos de pacientes (RESYNC 0-3 e RESYNC 4-10) .....	41
Gráfico 5 –	Curva <i>Kaplan-Meier</i> de sobrevida cardiovascular nos 3 grupos de idade .....	42
Gráfico 6 –	Curva <i>Kaplan-Meier</i> de sobrevida geral nos 3 grupos de idade ..	42
Gráfico 7 –	Box-plot demonstrando a duração do QRS entre pacientes respondedores e super-respondedores .....	44
Gráfico 8 –	Proporção de estimulação ventricular persistente entre respondedores e super-respondedores .....	44
Gráfico 9 –	Curva <i>Kaplan-Meier</i> de sobrevida total nos diferentes tipos de resposta .....	45
Gráfico 10 –	Box-plot demonstrando o tempo da primeira hospitalização por IC .....	45
Gráfico 11 –	Curva <i>Kaplan-Meier</i> da sobrevida cardiovascular nos diferentes tipos de resposta .....	46
Quadro -	Desenvolvimento e criação da calculadora de risco .....	69

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais ensaios sobre predição de risco pós-TRC .....	25
Tabela 2 – Características gerais da população .....	36
Tabela 3 – Regressão uni e multivariada relacionada à resposta a TRC .....	37
Tabela 4 – Complicações agudas relacionadas ao procedimento nos 3 grupos de idade .....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	área sob a curva ROC
AV	átrio ventricular
AVC	Acidente vascular cerebral
BIV	Biventricular
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
BRD	Bloqueio de ramo direito
BRA	Bloqueador dos receptores de angiotensina I
CDI	Cardioversor desfibrilador implantável
CF	Classe funcional
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
Cr	Creatinina sérica
DAC	Doença arterial coronariana
DDFVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DSFVE	Diâmetro sistólico final do VE
DM	Diabetes mellitus
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrocardiograma
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ETT	Ecocardiograma transtorácico
FA	Fibrilação atrial
FE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEN	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal
IRC	Insuficiência renal crônica
IM	Insuficiência mitral
MP	Marcapasso
NAV	Nódulo AV

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCR	Proteína C reativa
SHFM	<i>Seattle Heart Failure Model</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRC	Terapia de ressincronização cardíaca
VE	Ventrículo esquerdo

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
>	Maior
<	Menor
ms	Milissegundos
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
min	Minuto
ml	Mililitro
mg/L	Miligramas por litro
mg/dL	Miligramas por decilitro
μL	Tera por litro
ng/L	Nanograma por litro
bpm	Batimento por minuto
mm/seg	Milímetros por segundo
cm <sup>2</sup>	Centímetro quadrado
cm <sup>3</sup>	Centímetros cúbicos
m <sup>2</sup>	Metro quadrado
cm	Centímetro

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
1	<b>OBJETIVOS</b> .....	20
1.1	<b>Objetivo primário</b> .....	20
1.2	<b>Objetivos secundários</b> .....	20
2	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	21
3	<b>MÉTODOS</b> .....	27
3.1	<b>Caracterização do estudo e casuística</b> .....	27
3.2	<b>Critérios de inclusão e exclusão</b> .....	28
3.2.1	<u>Critérios de inclusão</u> .....	28
3.2.2	<u>Critérios de exclusão</u> .....	28
3.3	<b>Desenho do estudo</b> .....	28
3.3.1	<u>Definição de IC com fração de ejeção reduzida</u> .....	28
3.3.2	<u>Definição de classe funcional</u> .....	29
3.3.3	<u>Definição da etiologia da cardiopatia de base</u> .....	29
3.4	<b>Aspectos técnicos relacionados ao implante</b> .....	30
3.5	<b>Variáveis analisadas e definições</b> .....	31
3.5.1	<u>Variáveis demográficas e clínicas</u> .....	31
3.5.2	<u>Variáveis eletrocardiográficas</u> .....	31
3.5.3	<u>Variáveis ecocardiográficas</u> .....	32
3.5.4	<u>Desfechos principais e secundários</u> .....	32
3.6	<b>Score de predição</b> .....	33
3.7	<b>Análise estatística</b> .....	34
4	<b>RESULTADOS</b> .....	35
4.1	<b>Características gerais</b> .....	35
4.2	<b>Fatores preditores de não resposta à TRC</b> .....	37
4.3	<b>Desfechos clínicos</b> .....	39
4.4	<b>TRC e idade avançada</b> .....	41
4.5	<b>TRC e super-resposta</b> .....	43
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	47
5.1	<b>Escores de predição</b> .....	47

5.2	<b>Disfunção renal</b> .....	48
5.3	<b>Doença pulmonar obstrutiva crônica</b> .....	50
5.4	<b>Fibrilação atrial</b> .....	50
5.5	<b>Diâmetro sistólico final do VE &gt; 55 mm</b> .....	52
5.6	<b>TRC e idade avançada</b> .....	53
5.7	<b>TRC e super-resposta</b> .....	53
5.8	<b>Limitações do estudo</b> .....	54
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	55
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	56
	<b>APÊNDICE A</b> - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	67
	<b>APÊNDICE B</b> – Desenvolvimento e criação de calculadora de risco ...	69
	<b>APÊNDICE C</b> – Publicação do artigo: <i>Clinical outcomes and mortality in old and very old patients undergoing cardiac resynchronization therapy</i> .....	70
	<b>APÊNDICE D</b> – Predictive factors and long-term prognosis in super-responders to cardiac resynchronization therapy - artigo submetido à <i>Clinical Research in Cardiology</i> em 20/07/2020 .....	80
	<b>ANEXO A</b> - Parecer Consubstanciado do CEP/ HUPE .....	99
	<b>ANEXO B</b> - Aplicativo RESYNC score – exemplos de sua utilização ...	101

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas típicos (dispneia aos esforços, tosse e fadiga) que pode estar associada aos seguintes sinais: pressão venosa jugular elevada, crepitações pulmonares, terceira bulha e edema periférico. Pode ser secundária a uma alteração estrutural e/ou funcional cardíaca, que resulta em baixo débito e/ou elevadas pressões intracardíacas em repouso ou ao esforço (1).

Classicamente, a terminologia para descrever a IC baseia-se na mensuração da Fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE), sendo considerada normal, quando acima de 50%. A sintomatologia é comum a todos os tipos de apresentação. Desta forma, a IC é classificada em: insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN) – FE: > 50%; IC com FE moderadamente reduzida – FE: 40 a 49%; IC com FE reduzida – FE < 40% (2). Aproximadamente 2% da população adulta, em países desenvolvidos, apresentam IC, sendo a maioria com idade acima de 70 anos. Estima-se que metade desta população apresente IC com FE < 50%. A IC é responsável por 1 até 4% dos atendimentos e internação de emergência entre adultos (3, 4).

Diversos marcadores prognósticos de morte ou hospitalização por IC já foram estabelecidos, tais como: disfunção sistólica grave do VE, fração de ejeção reduzida, insuficiência mitral, hiponatremia, peptídeo natriurético atrial elevado, diabetes mellitus, anemia, insuficiência renal, Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), classe funcional avançada, bloqueio de ramo esquerdo, dissincronia, entre outros. No entanto, a aplicabilidade clínica destes critérios e o poder de estratificação de risco, permanecem incertos e desafiadores (5-8). Várias revisões sistemáticas e meta-análises de modelos prognósticos na IC demonstraram uma acurácia moderada em relação à mortalidade e, quando se analisava como desfecho a taxa de morte e hospitalização, ou apenas a última, os resultados eram definitivamente inferiores (6, 8).

O registro europeu, ESC-HF *pilot study*, demonstrou que a taxa de mortalidade total em 12 meses entre pacientes hospitalizados e ambulatoriais foi de 17% e 7%, respectivamente; a taxa de internação em 12 meses foi 44% e 32%, respectivamente. Nos pacientes portadores de IC, a principal causa de mortalidade é

a cardiovascular, especialmente a morte súbita e a falência de bomba. A mortalidade total é maior nos indivíduos com IC com FE reduzida do que naqueles com FE preservada. A taxa de internação não cardiovascular também é frequente, especialmente no grupo com FE preservada (9).

À medida que a disfunção ventricular esquerda progride, aumenta a ocorrência de distúrbios da condução intraventricular (10), em especial, o bloqueio de ramo esquerdo. Esta condição mórbida leva a atrasos regionais da ativação ventricular com conseqüente dissincronia cardíaca (inter ou intraventricular). O prolongamento do intervalo atrioventricular e a disfunção contrátil da musculatura papilar podem provocar ou agravar uma regurgitação mitral pré-sistólica, que associado aos atrasos de condução intra ou interventricular, contribuem para uma piora da função contrátil ventricular e da classe funcional (*New York Heart Association* (NYHA)), queda do volume sistólico e débito cardíaco, além de aumento do consumo de oxigênio (5, 11).

No registro Euro Heart Failure, 36% dos pacientes avaliados apresentavam  $FE \leq 35\%$ ; destes, 41% tinham duração do complexo QRS  $\geq 120$  ms; 17% com duração superior a 150 ms; 34% dos pacientes apresentavam bloqueio de ramo esquerdo e 7%, bloqueio de ramo direito (12).

O bloqueio de ramo esquerdo é encontrado em 20 a 30% de todos os pacientes com IC e está associado a um aumento da mortalidade (13, 14), sendo considerado um fator de risco cardiovascular isolado (15). Recentemente, Zegard et al. (16) demonstraram pela primeira vez o papel da ressonância magnética cardíaca na estratificação de risco da população com bloqueio de ramo esquerdo (BRE) acidental (não relacionado a doença cardíaca). Alterações fenotípicas miocárdicas foram encontradas em 57% dos casos e, a sua presença, se associou a um aumento de 7 vezes da mortalidade total e maior que 13 vezes a ocorrência de desfechos cardiovasculares duros (16).

O prognóstico desta população é geralmente desfavorável e a IC representa uma importante causa de morbimortalidade ao redor do mundo e um grave problema de saúde pública. A mortalidade em um ano nos pacientes hospitalizados por IC é da ordem de 20% e, acima de 75 anos, alcança 40%, a despeito da terapia farmacológica disponível (17, 18).

Baseado no entendimento da fisiopatologia da IC e na conseqüência deletéria do bloqueio de ramo esquerdo, a terapia de resincronização cardíaca (TRC) foi

proposta com uma opção para pacientes com formas avançadas de disfunção ventricular esquerda. O racional para o seu emprego seria a correção da dissincronia cardíaca, através da estimulação cardíaca artificial (marcapasso ressincronizador, biventricular ou multissítio). Para tal, um eletrodo é posicionado no átrio direito, outro no ventrículo direito e a partir da canulação do seio coronário, um eletrodo é posicionado preferencialmente em um ramo póstero-lateral, já que esta região é a que sofre o maior atraso de ativação durante o bloqueio de ramo esquerdo. O objetivo é a restauração da sincronia atrioventricular e interventricular, com consequente redução da regurgitação mitral, melhora da classe funcional e da capacidade ao exercício, diminuição da taxa de internação por IC aguda e da mortalidade cardiovascular em geral, independente da associação com cardioversor desfibrilador implantável (CDI). Estima-se que a mortalidade em um ano seja menor que 10% associada à TRC, demonstrando um significativo impacto na evolução destes pacientes (19).

O estudo MUSTIC foi o primeiro estudo randomizado e duplo-cego, em que 67 pacientes portadores de IC avançada, classe funcional III (NYHA), ritmo sinusal e complexo QRS com duração maior que 150 ms, foram avaliados em dois períodos de observação de três meses: marcapasso inibido e, em seguida, estimulação biventricular. O objetivo primário foi a distância percorrida em 6 minutos; os objetivos secundários foram a mensuração da qualidade de vida, o pico de consumo de oxigênio, hospitalização por IC, a preferência do paciente pelo modo de estimulação programado e taxa de mortalidade. Os autores concluíram o claro benefício da TRC nesta população, com impacto positivo em todos os objetivos avaliados (20).

Os primeiros ensaios randomizados demonstraram claros benefícios da TRC na melhora dos sintomas, da capacidade ao exercício e da função ventricular esquerda (20-23).

Posteriormente, os estudos CARE-HF (24) e COMPANION (25) foram os primeiros a demonstrar os efeitos da ressincronização cardíaca isoladamente (não associada ao CDI) na redução significativa da taxa de hospitalização e mortalidade geral. Uma meta-análise evidenciou que nesta população de pacientes, a TRC melhorou os sintomas e reduziu a mortalidade por todas as causas, em 22% e reduziu a taxa de hospitalização, em 35% (26). No entanto, estas evidências em indivíduos em CF IV são limitadas, pela baixa prevalência destes pacientes na amostragem dos ensaios (7 a 15%).

Em relação à fração de ejeção, a maioria dos estudos definiu como valor absoluto, uma FE menor que 35%; no entanto, nos estudos RAFT (27) e MADIT-CRT (28, 29) o valor foi menor que 30%, enquanto que no estudo REVERSE (30-32) foi menor que 40%. O BLOCK-HF (33) definiu como critério de inclusão uma FE menor que 50%. Desta forma, observa-se que poucos pacientes com FE entre 35 e 40% foram avaliados, e uma meta-análise de pacientes individuais de cinco ensaios randomizados, demonstrou uma diminuição de efeitos benéficos da TRC neste segmento de pacientes (34).

Análise de subgrupos baseados na morfologia do QRS dos ensaios MADIT-CRT (35), RAFT (27) e REVERSE (30), e meta-análises do COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT e RAFT (36) sugerem que pacientes com bloqueio completo de ramo esquerdo apresentam um maior benefício da TRC em relação à morbimortalidade, quando comparados àqueles com bloqueio de ramo direito (BRD) ou distúrbios inespecíficos da condução intraventricular. No entanto, os pacientes com BRE tendem a apresentar duração maior do QRS, quando comparado a outros grupos, e atualmente questiona-se se a duração do QRS ou a sua morfologia, seriam de fato, o principal fator preditor de resposta clínica à TRC. Evidências obtidas de duas meta-análises de pacientes individuais sugerem que, após definido a duração do QRS, restam poucas evidências de que a morfologia do QRS ou a etiologia da cardiopatia de base, influenciem os efeitos da TRC na morbidade e mortalidade total (34, 37).

O estudo Echo-CRT (38) sugeriu um efeito desfavorável da TRC em pacientes com duração do complexo QRS inferior a 130 ms, e contraindica a ressincronização em pacientes sem bloqueio de ramo. Este trabalho enfatiza a importância da duração do QRS como preditor de resposta nesta população.

Sendo assim, baseado nas recomendações mais recentes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para implante de marcapasso ressincronizador, seria indicação classe I nível de evidência A, os pacientes com IC sintomática,  $FE \leq 35\%$ , em ritmo sinusal, com morfologia de bloqueio completo de ramo esquerdo e duração  $\geq 150$  ms, para redução da morbidade e mortalidade. Se a duração do QRS for entre 130 – 150 ms, a classe de indicação passa a ser IIa com nível de evidência A e, se for não BRE com QRS  $> 160$  ms, a classe de indicação passa a ser IIb com nível de evidência B (39).

De acordo com as diretrizes mais atuais do *European Society of Cardiology* (ESC), há indicação classe I nível de evidência A para os pacientes portadores de IC com terapia farmacológica otimizada, classe funcional II - IV (NYHA), ritmo sinusal, duração do QRS  $\geq 150$  ms com bloqueio de ramo esquerdo e FE  $\leq 35\%$ , com objetivo de melhorar os sintomas e reduzir a mor-bimortalidade. Caso a duração do QRS seja de 130-149 ms, a classe indicação permanece em I e o nível de evidência passa a ser B. Se morfologia do QRS for não BRE, a classe de indicação passa a ser IIa, com nível de evidência B (1).

Apesar do significativo avanço tecnológico, a taxa descrita de não respondedores, ainda, é em torno de 20 a 40% (40-45). Por se tratar de procedimento de alta complexidade e elevado custo associado, faz-se necessário a busca de marcadores prognósticos, que melhorem estes resultados e que possam, com uma maior acurácia, identificar os pacientes que realmente irão se beneficiar do método. A proposta desta pesquisa é propor um escore de predição de resposta à TRC, que possa melhorar os resultados e refinar a seleção apropriada de pacientes.

## 1 OBJETIVOS

### 1.1 Objetivo primário

Desenvolver um escore de predição de resposta à TRC em pacientes portadores de IC com FE reduzida.

### 1.2 Objetivos secundários:

- a) avaliar o impacto da idade avançada (>65 anos) na resposta clínica e na mortalidade cardiovascular e geral;
- b) avaliar a taxa de complicações agudas relacionadas ao procedimento em pacientes idosos;
- c) definir fatores preditivos de super-resposta à TRC;
- d) definir o prognóstico e evolução a longo prazo dos pacientes super-respondedores à TRC.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A predição de resposta à TRC é um desafio desde quando esta modalidade se estabeleceu como uma ferramenta terapêutica eficaz no manejo dos pacientes com IC, fração de ejeção reduzida e QRS largo.

Em 2009, o DSC (*Dyssynchrony, posterolateral Scar location and Creatinine*) index foi um estudo prospectivo, que reuniu 148 pacientes consecutivos submetidos à TRC e teve como objetivo avaliar o risco de mortalidade cardiovascular baseado em achados laboratoriais e de imagem (ressonância magnética cardíaca). Os fatores associados foram a presença de dissincronia, localização póstero-lateral da cicatriz e creatinina sérica (Cr), sendo classificados como baixo, intermediário e alto risco (< 3, entre 3 e 5 e  $\geq 5$ ). Os autores concluíram tratar-se de uma importante ferramenta para estratificação de mortalidade cardiovascular pós-TRC, apesar da não validação externa do index (46).

O *Seattle Heart Failure Model* (SHFM), um modelo multifatorial de predição de mortalidade em portadores de IC (47), foi aplicado a uma coorte de 1.139 pacientes portadores de TRC de cinco centros diferentes. A performance do modelo foi modesta com uma tendência a superestimar a sobrevida. No entanto, o SHFM foi útil em estratificar um subgrupo de pacientes com pior prognóstico pós-TRC, enfatizando a necessidade de corrigir anormalidades metabólicas, nutricionais e imunológicas, que conjuntamente possam melhorar o desfecho final (48).

Em 2014, Khatib et al. (49) publicaram os resultados do EAARN score, que foi um estudo prospectivo, envolvendo 608 pacientes de um único centro, no período de 11 anos consecutivos. EAARN é o acrônimo para FE < 22%, Fibrilação Atrial, Idade (Age)  $\geq 70$  anos, Função Renal (Clearance creatinina < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) e classe funcional NYHA IV. Os indivíduos foram classificados de 0 a 5, na dependência dos achados. A mortalidade total foi de 21,4 por 100 pessoas/ ano quando o escore era  $\geq 3$ , comparado com 7 por 100 pessoas/ ano, quando o escore era 0 – 1. O EAARN score identificou um subgrupo de pacientes com excelente prognóstico e baixa mortalidade (EAARN 0 – 1) e um outro subgrupo com elevada mortalidade e pior prognóstico (EAARN  $\geq 3$ ). Os autores concluíram que o escore pode ser útil na

estratificação prognóstica de pacientes submetidos à TRC, a despeito de não ter se submetido a uma validação externa posterior (49).

O *HF-CRT score* foi um estudo que envolveu 305 pacientes e teve como objetivo o desenvolvimento de um escore de predição de risco, incorporando variáveis associadas à mortalidade, implante de dispositivos de assistência circulatória ou transplante cardíaco, em portadores de Cardioversor-desfibrilador implantável Biventricular (CDI-BIV), como profilaxia primária de morte súbita. Em uma análise multivariada, cinco fatores preditores independentes foram identificados: PCR (proteína C reativa) > 9,42 mg/L; CF III/ IV NYHA; Creatinina sérica > 1,2 mg/dL; contagem de hemácias  $\leq 4,3 \times 10^6/\mu\text{L}$ ; troponina (cTnT) > 28 ng/L. Os pacientes foram, então, identificados como de alto (escore 4-5), intermediário (escore 2-3) e baixo risco (escore 0 -1) para morte ou necessidade de suporte circulatório avançado dentro de 3 anos, após o implante da prótese. Os autores concluíram que o escore é útil na estratificação de pacientes para progressão da IC e mortalidade, identificando indivíduos com pior prognóstico, em que medidas terapêuticas mais agressivas sejam necessárias. Eles também enfatizaram a necessidade de uma validação do escore em uma coorte mais ampla (50).

Em 2016, Loutfi et al. (51) publicaram uma série de 170 pacientes consecutivos em que foram avaliados os preditores de resposta à TRC. Os pacientes respondedores foram definidos através de um composto clínico-ecocardiográfico. Critérios clínicos: melhora da classe funcional ( $\geq 1$ ) e aumento do teste de caminhada aos 6 minutos ( $\geq 10\%$ ); critérios ecocardiográficos: redução absoluta do diâmetro sistólico final do VE (DSFVE) ( $> 15\%$ ) e aumento da FE ( $> 10\%$ ). Em uma análise de regressão multivariada, os seguintes fatores pré-implante foram preditores de resposta: QRS $>150$  ms, cardiomiopatia não isquêmica, pico sistólico de regurgitação tricúspide  $> 15$  mm, ritmo sinusal, ausência de DPOC e de disfunção renal. Isto gerou um escore de predição com uma pontuação máxima de 9 pontos. A resposta à TRC variou de acordo com escore: 97,5% quando o escore  $> 6$  e 40,7% quando escore  $< 6$  ( $p<0,001$ ). Desta forma, os autores concluíram que a utilização deste escore pode auxiliar no uso apropriado da terapêutica e colaborar para um melhor resultado da TRC, havendo a necessidade de validação em outra coorte de pacientes (51).

Höke et al. (52) apresentaram os resultados do CRT-SCORE, que envolveu 1.053 pacientes consecutivos e com o objetivo de prever as curvas de sobrevida 1 e 5 anos após a TRC. Os parâmetros utilizados foram: ablação da junção atrioventricular, idade, sexo, etiologia, CF NYHA, diabetes, nível de hemoglobina, função renal, bloqueio de ramo esquerdo, duração do QRS, fibrilação atrial, função sistólica e diastólica do VE e regurgitação mitral, demonstrando uma boa capacidade discriminativa. A partir destas variáveis, os pacientes foram classificados em baixo e alto risco. A sobrevida estimada em indivíduos de baixo risco foi de 98% e 92% em 1 e 5 anos, respectivamente. Em indivíduos de alto risco, a estimativa de sobrevida foi de 78% e 22% em 1 e 5 anos, respectivamente. Os autores concluíram que o CRT-SCORE permite prever a taxa de sobrevida, utilizando parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos, o que pode auxiliar na tomada de decisão. Vale ressaltar que o CRT-SCORE identificou uma subpopulação de muito alto risco, caracterizada por um prognóstico ruim a curto e longo prazos, sugerindo um benefício muito limitado da TRC nestes pacientes (52).

Em 2015, Gasparini et al. (53) apresentaram os resultados do VALID-CRT *risk score*. Este modelo de predição envolveu 5.153 pacientes de 72 centros europeus, tendo como objetivo primário a mortalidade total e o objetivo secundário, a mortalidade cardiovascular em pacientes submetidos à TRC. As variáveis clínicas utilizadas foram: idade, sexo, fração de ejeção, CF NYHA, presença ou não de fibrilação atrial, presença ou não de ablação da junção AV, doença arterial coronária, diabetes e implante de CDI-BIV. Os pacientes foram divididos em 5 grupos de risco. A mortalidade total em 2 anos foi de 3,1% e 28,2% no primeiro e quinto grupos, respectivamente. Em 5 anos, a mortalidade total observada foi de 10,3%, 18,6%, 27,6%, 36,1% e 58,8%, do primeiro ao quinto grupo. Sendo assim, os autores concluíram que o VALID-CRT *score* é capaz de prever a mortalidade total e cardiovascular de pacientes submetidos à TRC em até 6 anos de acompanhamento. Na prática clínica, este escore não deve ser utilizado na seleção de pacientes para TRC ou como preditor de resposta; apenas para prever a mortalidade após o implante (53).

Recentemente, Bertaglia et al. (54) descreveram os resultados de um estudo em que foi avaliado a capacidade de predição do VALID-CDT *score* em uma população não selecionada de mundo real submetida à TRC. A análise compreendeu todos os pacientes consecutivos do CRT-MORE *registry*, de 2011 a

2013 (55). Os pacientes foram divididos em 5 grupos, de acordo com o próprio escore. Os autores concluíram que o VALID-CRT score é um algoritmo capaz de prever resposta e desfecho clínico em TRC, em pacientes não selecionados, sendo uma ferramenta útil na estratégia de tratamento de pacientes com IC. Também foi possível identificar uma subpopulação de risco muito elevado e, portanto, um acompanhamento mais rigoroso destes pacientes pode melhorar os desfechos clínicos.

Em 2018, os resultados de um importante estudo foram publicados por Providencia et al. (56). O ScREEN score (**S**exo, função **R**enal, Eletrocardiograma (**E**CG)/duração QRS, fração de **E**jeção e Classe funcional (CF) **NYHA**) foi desenvolvido a partir de coorte de 1.301 pacientes e definiu como fatores independentes e preditores de resposta à TRC os seguintes: sexo feminino, CF NYHA  $\leq 3$ , FE  $\geq 25\%$ , duração QRS  $\geq 150$  ms taxa de filtração glomerular  $\geq 60$  mL/min. Cada variável recebeu um ponto, totalizando 5 pontos. A validação externa do escore e a associação de resposta à TRC e mortalidade total e/ ou transplante cardíaco foi realizada em 1.959 pacientes, em 4 centros europeus de grande volume. O escore demonstrou boa acurácia e discriminação, com um aumento progressivo da resposta à TRC de 37,5% em pacientes com escore de 0 até 91,9% com escore 5. Resultados semelhantes foram obtidos em relação à mortalidade e transplante cardíaco. Em conclusão, os autores sugerem que o ScREEN score deva ser útil na identificação de respondedores à TRC e levanta considerações acerca de terapias alternativas para não respondedores, tendo impacto na sobrevida e manuseio desta população (56).

Yang et al. (57) publicaram este ano os resultados do Alpha-score (diâmetro **A**trial, não bloqueio de ramo esquerdo – non-LBBB, **P**ro-BNP, Proteína C reativa – **HsCRP**, CF NYHA), que envolveu 422 pacientes consecutivos e portadores de cardiomiopatia dilatada não isquêmica (janeiro 2010 a dezembro 2017). O objetivo primário foi a mortalidade total e transplante cardíaco. Os pacientes foram classificados como baixo risco (escore 0 – 1), risco intermediário (escore 2 – 3) e alto risco (escore 4 – 5). Os autores concluíram que o Alpha-score auxilia a identificação de pacientes mais graves e os resultados a longo prazo em portadores de cardiomiopatia não isquêmica e TRC (57).

A Tabela 1 demonstra os principais estudos sobre predição de risco após TRC, com o objetivo primário de cada um deles e a *performance* individual baseada na área sob a curva ROC.

Tabela 1 – Principais ensaios sobre predição de risco pós-TRC

<b>Ano</b>	<b>Autor</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Objetivo primário</b>	<b>Performance (AUC)</b>
2009	Leyva et al. <b>DSC index</b> (46)	148	Index de mortalidade cardiovascular	0,92
2013	Regoli et al. (48)	1.139	Sobrevida pós-TRC	0,67
2014	Khatib et al. <b>EAARN</b> (49)	608	Predição de mortalidade	-
2014	Kydd et al. (58)	294	<b>Predição de resposta</b>	0,8
2015	Rocha et al. (44)	116	Mortalidade ou Transplante cardíaco	0,78
2015	Gasparini et al. <b>VALID-CRT</b> (53)	5.153	Mortalidade geral e cardiovascular	0,70
2015	Nauffal et al. <b>HF-CRT Score</b> (50)	305	Mortalidade, implante DAC, Transplante cardíaco	-
2016	Loutfi et al. (51)	170	<b>Predição de resposta</b>	-
2017	Höke et al. <b>CRT-SCORE</b> (52)	1.053	Sobrevida pós-TRC	0,74
2017	Gazzoni et al. (59)	170	<b>Predição de resposta</b>	-
2018	Providencia et al. <b>ScREEN score</b> (56)	1.301	<b>Predição de resposta e mortalidade</b>	0,67
2018	Bakos et al. (60)	202	<b>Predição de resposta</b>	0,67
2019	Bertaglia et al. (54)	905	<b>Predição de resposta</b>	-
2019	Theuns et al. (61)	1.282	Mortalidade em 3 anos	0,71
2020	Yang et al. <b>Alpha-score</b> (57)	422	<b>Predição de resposta</b>	0,74
2020	Patel et al. (62)	877	Mortalidade em 10 anos	0,81

Legenda: dispositivo assistência circulatória (DAC); terapia de ressincronização cardíaca (TRC); área sob a curva ROC (AUC).

Fonte: O autor, 2020.

Em outra publicação recente, Yang et al. (63) apresentaram uma coorte de 534 pacientes asiáticos submetidos à TRC em que foi feita uma validação externa de três escores de risco europeus (EAARN, VALID-CRT e ScREEN). O objetivo primário foi a mortalidade total e transplante cardíaco. Em conclusão, o ScREEN score foi o que demonstrou o melhor desempenho, apesar da *performance* dos três ter sido modesta na população estudada. Os autores chamam atenção quando da utilização de escores de predição para diferentes grupos populacionais (63).

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Caracterização do estudo e casuística

Estudo observacional, retrospectivo, unicêntrico e não randomizado, de uma série de casos consecutivos submetidos a implante de marcapasso ressinchronizador, associado ou não ao CDI. Coorte compreendida inicialmente de 310 pacientes tratados entre 1º de março de 2006 e 1º de junho de 2015 em hospitais da rede de saúde pública e privada, do Rio de Janeiro. 61 pacientes foram excluídos por falta de acompanhamento regular após o implante. Os hospitais envolvidos foram: Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Hospital Pró-Cardíaco, Hospital Samaritano, Casa de Saúde São José, Hospital São Lucas e Hospital São José do Avaí. Esta população foi submetida a uma análise clínica, ecocardiográfica, eletrocardiográfica, laboratorial e desfechos de morbimortalidade e internação por IC.

A indicação do implante foi baseada nas diretrizes médicas vigentes à época. O quadro clínico, as comorbidades e o risco cirúrgico foram levados em consideração para a opção do procedimento. Uma vez estabelecida a viabilidade da estratégia, esta foi apresentada aos pacientes e seus familiares, tendo sido esclarecidos os riscos associados e perspectivas.

O presente estudo foi encaminhado para o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CEP/ HUPE) / Universidade do Estado do Rio de Janeiro no dia 11/8/2015 às 11h17 sob o número 077564/2015, e foi aprovado no dia 12/11/2015 sob o número de parecer 1.320.149 (ANEXO A). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado por todos os pacientes antes do procedimento (APÊNDICE A), de acordo com a Resolução CNS 466/12.

## 3.2 Critérios de inclusão e exclusão

### 3.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- a) idade superior a 18 anos;
- b) pacientes portadores de IC com fração de ejeção reduzida e tratamento farmacológico otimizado;
- c) classe funcional II - IV (NYHA);
- d) duração do complexo QRS  $\geq 120$  ms;
- e) FE  $\leq 35\%$ .

### 3.2.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão adotados foram:

- a) expectativa de vida menor ou igual a 1 ano;
- b) bradiarritmia sintomática com complexo QRS estreito;
- c) infarto do miocárdio ou cirurgia cardíaca recentes (<6 meses).

## 3.3 Desenho do estudo

### 3.3.1 Definição de IC com fração de ejeção reduzida

A presença de IC com fração de ejeção reduzida foi considerada presente quando havia história de cansaço, dispneia, tosse seca e/ ou edema periférico em pacientes portadores de disfunção ventricular esquerda determinada a partir do ecocardiograma transtorácico (ETT) (FE  $\leq 35\%$ ).

O tratamento farmacológico otimizado foi considerado presente quando o paciente utilizava em doses máximas e toleráveis as seguintes drogas: betabloqueador; inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina I; hidralazina e nitrato (quando havia contra-indicação ao Inibidor da enzima conversora de angiotensina ((IECA) e/ou (bloqueador dos receptores de angiotensina I) BRA); espironolactona. A utilização de diuréticos ou digoxina ficava na dependência do perfil clínico de cada paciente. O sacubitril-valsartan não era uma droga disponível durante o período do estudo.

### 3.3.2 Definição de classe funcional

A classe funcional foi definida baseada nos critérios apresentados pela *New York Heart Association* (64).

### 3.3.3 Definição da etiologia da cardiopatia de base

A definição da etiologia da cardiopatia de base era realizada através da história clínica e correlação eletro/ ecocardiográfica.

A etiologia isquêmica foi definida quando havia documentação de um ou mais dos seguintes critérios: obstrução coronariana maior que 50% na angiografia, cirurgia de revascularização miocárdica prévia, intervenção coronariana percutânea prévia, história clínica de infarto do miocárdio, evidência de defeito segmentar ao ETT ou defeito perfusional fixo na cintilografia miocárdica. A etiologia não isquêmica compreendeu um grande número de diagnósticos: hipertensiva, valvar, cardiomiopatias, congênitas, cardiotoxicidade, taquicardiomiopatia, miocardites e periparto.

A ressonância magnética cardíaca foi um instrumental propedêutico utilizado, porém, não em todos os pacientes.

### 3.4 Aspectos técnicos relacionados ao implante

Uma vez indicado o implante do marcapasso ressinchronizador, todos os pacientes foram submetidos à avaliação laboratorial e ecocardiográfica prévia, além de ECG basal.

Os procedimentos foram realizados no laboratório de hemodinâmica ou centro cirúrgico, através de radioscopia; com anestesia geral, acesso venoso periférico e monitorização não invasiva da pressão arterial. Todos receberam antibioticoprofilaxia, com término da infusão 30 minutos antes da incisão da pele.

Após anestesia local, era realizada incisão preferencial na região do sulco deltopeitoral esquerdo e uma loja subcutânea era confeccionada com auxílio de bisturi elétrico. Os implantes eram à direita, somente nos casos de contraindicação ao lado contralateral. O acesso vascular era obtido através de punção de veia axilar e/ou dissecação de veia cefálica, em um total de três acessos. Nos últimos 36 casos, a punção foi guiada pelo ultrassom.

Inicialmente, era posicionado o eletrodo ventricular direito, preferencialmente na região septal. A seguir, o seio coronário era canulado através de uma bainha longa e um cateter deflectível. Em todos os casos, após a oclusão do seio coronário, era realizada venografia, a fim de obter-se a anatomia do paciente e a escolha do ramo alvo. Nos pacientes com história comprovada de alergia a iodo, a venografia era realizada com gadolínio.

O eletrodo ventricular esquerdo (uni ou bipolar) era então posicionado no ramo desejado (pósterio-lateral/ lateral) com auxílio ou não de fio-guia 0,014. Após os testes, o eletrodo atrial direito era posicionado, preferencialmente no apêndice atrial direito. Por fim, a bainha do seio coronário era retirada sob visão fluoroscópica e o gerador era conectado aos eletrodos.

As próteses utilizadas foram dos seguintes fornecedores: Biotronik (Biotronik, Berlin, Germany), Boston Scientific (Boston Scientific, Marlborough, Minneapolis, MN, USA), Medtronic (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) e St Jude Medical (St Jude Medical, Saint Paul, Minnesota, MN, USA).

Após a intervenção, os pacientes foram alocados na unidade de terapia intensiva pós-operatória, onde permaneceram por um período de 24h, recebendo

alta hospitalar no dia seguinte após a realização de eletrocardiograma e radiografia de tórax de controle.

A programação básica incluía um intervalo átrio ventricular (AV) curto (120 ms *paced* e 100 ms *sensed*), modo DDD ou DDDR (VVI ou VVIR se fibrilação atrial permanente estivesse presente), uma frequência basal de 60 bpm e uma frequência máxima de estimulação de 130 bpm. O objetivo era manter uma taxa de estimulação biventricular  $\geq 98\%$ .

### 3.5 Variáveis analisadas e definições

#### 3.5.1 Variáveis demográficas e clínicas

As variáveis idade e gênero foram registradas, assim como a CF de apresentação pelo *New York Heart Association*. Foram considerados idosos, os pacientes com idade acima de 65 anos na época da inclusão e, muito idosos, quando a idade era superior a 75 anos. Avaliou-se também a presença de comorbidades, como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal e síncope, além da etiologia da cardiopatia estrutural de base. O tempo para primeira hospitalização por IC também foi registrado.

#### 3.5.2 Variáveis eletrocardiográficas

O eletrocardiograma de base de 12 derivações com padrão N e velocidade de 25 mm/seg. Foi avaliada a presença de ritmo sinusal, fibrilação atrial ou estimulação ventricular persistente nos portadores de marcapasso definitivo prévio. No grupo portador de fibrilação atrial, foi avaliada a necessidade ou não de realizar ablação do NAV a fim de garantir a estimulação biventricular. A duração do complexo QRS em milissegundos (ms) e a morfologia, a fim de caracterizar a presença de bloqueio de

ramo esquerdo, de ramo direito ou outros distúrbios da condução interventricular. Foi observado se a duração do complexo QRS era de 120 a 150 ms ou acima de 150 ms.

### 3.5.3 Variáveis ecocardiográficas

As avaliações e análises ecocardiográficas foram realizadas previamente ao implante do dispositivo, e com 3, 6 e 12 meses após. Em pacientes com tempo de acompanhamento prolongado, foi realizado ao menos, um exame ecocardiográfico anual e avaliações clínicas e do dispositivo de caráter semestral.

A FE do ventrículo esquerdo foi estimada pelo método de Simpson. Os diâmetros sistólicos e diastólicos finais do ventrículo esquerdo foram mensurados em milímetros. O grau de regurgitação mitral foi considerado grave quando os seguintes critérios eram encontrados: área regurgitante acima de 40% da área do átrio esquerdo ( $\text{cm}^2$ ); volume regurgitante ( $\geq 60$  ml/ batimento); área do orifício regurgitante ( $\text{cm}^2$ )  $\geq 0,4$ ; fração regurgitante  $\geq 50\%$ . A função diastólica foi avaliada através do tempo de relaxamento isovolumétrico e o fluxo transmitral em via de entrada do ventrículo esquerdo, sendo considerado importante, a disfunção diastólica grau 3 e 4.

### 3.5.4 Desfechos principais e secundários

Os parâmetros definidos de resposta à ressincronização cardíaca foram: melhora da classe funcional ( $\geq 1$  NYHA); e/ou aumento da FE ( $\geq 10\%$ ); e/ou diminuição do DSFVE ( $\geq 15\%$  do DSFVE). A avaliação clínica e ecocardiográfica era realizada com 3 meses após o implante, momento em que se caracterizava a responsividade inicial à terapia instituída.

O critério de super-resposta utilizado foi um aumento da FE  $\geq 45\%$  e/ ou diminuição do DSFVE ( $\geq 30\%$ ) com 6 meses de implante.

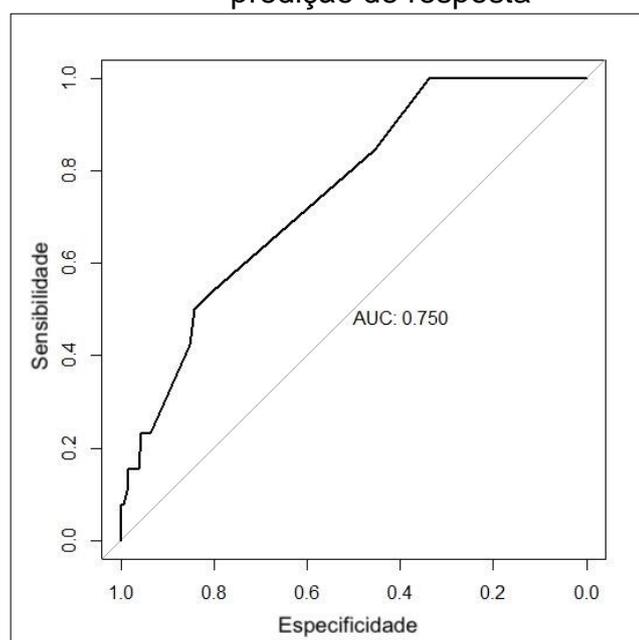
O tempo da primeira hospitalização por IC foi avaliada em meses.

A mortalidade cardiovascular e geral foi também avaliada em meses. A mortalidade cardiovascular foi caracterizada como morte secundária ao acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico, infarto agudo do miocárdio, morte súbita ou falência de bomba (choque cardiogênico).

### 3.6 Escore de predição

Para a criação do escore de predição de resposta, foi desenvolvido um modelo de regressão logística com seleção de variáveis *stepwise*. O ponto de corte do modelo foi calculado a partir da curva ROC (Gráfico 1), maximizando a sensibilidade e a especificidade. Foram calculadas a acurácia do modelo e a área sob a curva. Por tratar-se de um modelo de predição clínica pós-TRC, o critério de resposta utilizado para sua construção foi baseado apenas na melhora da classe funcional ( $\geq 1$  NYHA).

Gráfico 1 – Curva ROC do modelo de predição de resposta



Legenda: área sob a curva ROC (AUC).

Fonte: O autor, 2020.

As razões de chance do modelo foram reparametrizadas para uma escala de valores, onde o mínimo é 0 e o máximo é 10. A reparametrização teve como objetivo a facilitação do uso do escore por profissionais de saúde, sendo proposta uma calculadora de risco para aplicabilidade clínica (APÊNDICE B).

### 3.7 Análise estatística

Os dados coletados foram estruturados em uma base de dados para a realização de análises estatísticas das variáveis de interesse. As variáveis foram analisadas de forma descritiva através do cálculo de contagens e percentuais para as variáveis categóricas e, através da média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil para as variáveis numéricas.

Foram realizados testes de hipóteses como forma de verificar a associação entre a obtenção de resposta e as variáveis de interesse. As variáveis categóricas foram testadas com Qui-Quadrado e Exato de Fisher. As numéricas foram testadas quanto à normalidade da distribuição através do teste de Shapiro-Wilk e então quanto à associação com teste t e Mann-Whitney.

Foram calculadas as razões de chances univariadas e seus intervalos de confiança para cada associação calculada.

Foi utilizado o Jamovi 1.2.15 e o R 3.6.1 para a realização das análises e o alfa do estudo foi de 95%.

As variáveis que apresentaram valores de p abaixo de 0,25 nos testes de associação com o indicador de resposta foram utilizadas para o desenvolvimento do modelo de regressão logística. Foi utilizada a técnica passo a passo (*stepwise*) para a seleção das variáveis do modelo de forma a obter um conjunto de variáveis estatisticamente significativas (valor de p abaixo de 0,05) que se associam em conjunto com a variável de interesse (resposta/ não resposta).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características gerais

Foram estudados 249 pacientes consecutivos (170 do sexo masculino) e portadores de IC com fração de ejeção reduzida por um período de acompanhamento médio de 38,9 meses. A idade média foi de 69,2 anos e a FE média foi 27,4% [24-32%]. 88 pacientes (35,4%) apresentavam idade inferior a 65 anos; 72 pacientes (28,9%) apresentavam idade entre 65 e 75 anos; 89 pacientes (35,7%) apresentavam idade acima de 75 anos no momento do implante. A etiologia isquêmica da cardiopatia foi encontrada em 130 pacientes (52,2%). Um total de 230 pacientes (92,4%) apresentavam-se em CF (NYHA) III no momento do implante e, os demais, em CF IV. Bloqueio completo de ramo esquerdo foi encontrado em 228 pacientes (95,5%). As características gerais da população estão sumarizadas na Tabela 2, a seguir

Tabela 2 – Características gerais da população

<b>Características</b>	
Idade (anos)	69,2 [61-79]
Idoso (> 65 anos) (n, %)	161 (64,6)
Sexo masculino (n, %)	170 (68,5)
Tipo de prótese (CDI-BIV) (n, %)	191 (76,7)
Profilaxia primária (n, %)	171 (69,2)
Fibrilação atrial (n, %)	63 (25,3)
Ablação NAV (n, %)	38 (15,3)
DPOC (n, %)	14 (5,7)
Diabetes mellitus (n, %)	94 (38,5)
Hipertensão arterial (n, %)	192 (78,4)
IRC (estágios 4,5) (n, %)	25 (10)
Síncope (n, %)	16 (6,6)
Classe funcional III (n, %)	230 (92,4)
Etiologia isquêmica (n, %)	130 (52,2)
BRE (n, %)	238 (95,5)
Duração QRS (ms)	160 [150-180]
Est. persistente VD (n, %)	25 (10)
FE (%)	27,4 [24-32]
FE (< 25%) (n, %)	71 (28,5%)
DSFVE (ms)	56,4 [49-61]
DDFVE (ms)	70,5 [67-74]
IM grave (n, %)	32 (13,4%)
Sobrevida geral (meses)	38,9 [20-52]
Sobrevida cardiovascular (meses)	38,9 [20-52]
Tempo Primeira Hosp. IC (meses)	25 [18-48]

Legenda: cardioversor-desfibrilador implantável biventricular (CDI-BIV); fibrilação atrial (FA); Nódulo AV (NAV); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); insuficiência renal crônica (IRC); bloqueio de ramo esquerdo (BRE); estimulação (est.); ventrículo direito (VD); fração de ejeção (FE); diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE); diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE); insuficiência mitral (IM); hospitalização (Hosp.); insuficiência cardíaca (IC).

Nota: As variáveis numéricas estão expressas como média, desvio-padrão e mediana. As variáveis categóricas estão expressas como número total (%).

Fonte: O autor, 2020.

## 4.2 Fatores preditores de não resposta à TRC

As seguintes variáveis foram fatores preditores independentes de não resposta à TRC: disfunção renal (estágio 4 ou 5); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); fibrilação atrial (em qualquer forma de apresentação) e diâmetro sistólico final do VE > 55 mm. Os dois primeiros critérios receberam 3 pontos e os dois últimos 2 pontos, totalizando 10 pontos. Isto gerou o **RESYNC score**, que seria o acrônimo para (**R**enal Dysfunction, **L**eft ventricular end-**s**ystolic diameter, **A**trial fibrillation, **C**OPD). Os valores da regressão uni e multivariada estão demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 – Regressão uni e multivariada relacionada à resposta a TRC

Variável	Regressão Univariada		Regressão Multivariada	
	OR (95% CI)	Valor P	OR (95% CI)	Valor P
Idade	1,00 (0,97 – 1,03)	0,9	-	-
Idoso (> 65 anos)	0,87 (0,45 – 1,68)	0,6	-	-
Sexo masculino	1,42 (0,72 – 2,78)	0,3	-	-
<b>IRC</b>	<b>4,09 (1,50 – 11,1)</b>	<b>0,006</b>	<b>5,12 (1,63 – 16,1)</b>	<b>0,005</b>
Ablação NAV	1,43 (0,61 – 3,33)	0,4	-	-
<b>DPOC</b>	<b>5,00 (1,54 – 16,1)</b>	<b>0,007</b>	<b>5,37 (1,43 - 20,1)</b>	<b>0,01</b>
Diabetes melittus	0,57 (0,28 – 1,15)	0,1	-	-
Hipertensão arterial	0,72 (0,34 – 1,55)	0,4	-	-
<b>Fibrilação Atrial</b>	<b>2,50 (1,10 – 5,62)</b>	<b>0,02</b>	<b>2,54 (1,02 – 6,32)</b>	<b>0,04</b>
Síncope	0,23 (0,03 – 1,87)	0,1	-	-
Etiologia isquêmica	0,56 (0,29 - 1,06)	0,07	-	-
BRE	3,06 (0,88 - 10,5)	0,07	-	-
FE	1,04 (0,98 - 1,10)	0,1	-	-
FE < 25%	0,37 (0,15 - 0,89)	0,2	-	-
<b>DSFVE (&gt; 55 mm)</b>	<b>2,23 (0,95 – 5,22)</b>	<b>0,06</b>	<b>2,83 (1,1 – 7,27)</b>	<b>0,03</b>
DDFVE	0,96 (0,92 – 1,02)	0,2	-	-
IM grave	1,61 (0,65 – 3,97)	0,3	-	-
Est. Persistente VD	2,77 (1,15 – 6,65)	0,2	-	-

Legenda: Terapia de ressincronização cardíaca (TRC); insuficiência renal crônica (IRC); Nódulo AV (NAV); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); bloqueio de ramo esquerdo (BRE); fração de ejeção (FE); diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE); diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE); insuficiência mitral (IM); estimulação (est.); ventrículo direito (VD).

Fonte: O autor, 2020.

A partir da análise da curva ROC, o ponto de corte estabelecido foi três, apresentando uma sensibilidade de 60%, uma especificidade de 80% e uma acurácia de 78%. O valor preditivo positivo foi de 94% e o negativo foi de 28%. Sendo assim, um **RESYNC**  $\leq 3$  sugere fortemente uma resposta favorável à TRC. O escore pode ser utilizado em pacientes individuais a partir do **aplicativo RESYNC score** disponível (ANEXO B). As Figuras 1 e 2 exemplificam possíveis tipos de resposta à TRC.

Figura 1 – Exemplos de possíveis respondedores à TRC

Variáveis	Resposta	Variáveis	Resposta
Disfunção renal	N	Disfunção renal	S
DPOC	N	DPOC	N
FA	N	FA	N
DSFVE > 55mm	N	DSFVE > 55mm	N
<b>Pontuação</b>	<b>0</b>	<b>Pontuação</b>	<b>3</b>

RESYNC: 0

RESYNC: 3

Legenda: Terapia de ressincronização cardíaca (TRC); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); fibrilação atrial (FA); diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE).

Fonte: O autor, 2020.

Figura 2 – Exemplos de possíveis não respondedores à TRC

Variáveis	Resposta	Variáveis	Resposta
Disfunção renal	S	Disfunção renal	S
DPOC	S	DPOC	S
FA	S	FA	N
DSFVE > 55mm	S	DSFVE > 55mm	N
<b>Pontuação</b>	<b>10</b>	<b>Pontuação</b>	<b>6</b>

RESYNC: 10

RESYNC: 6

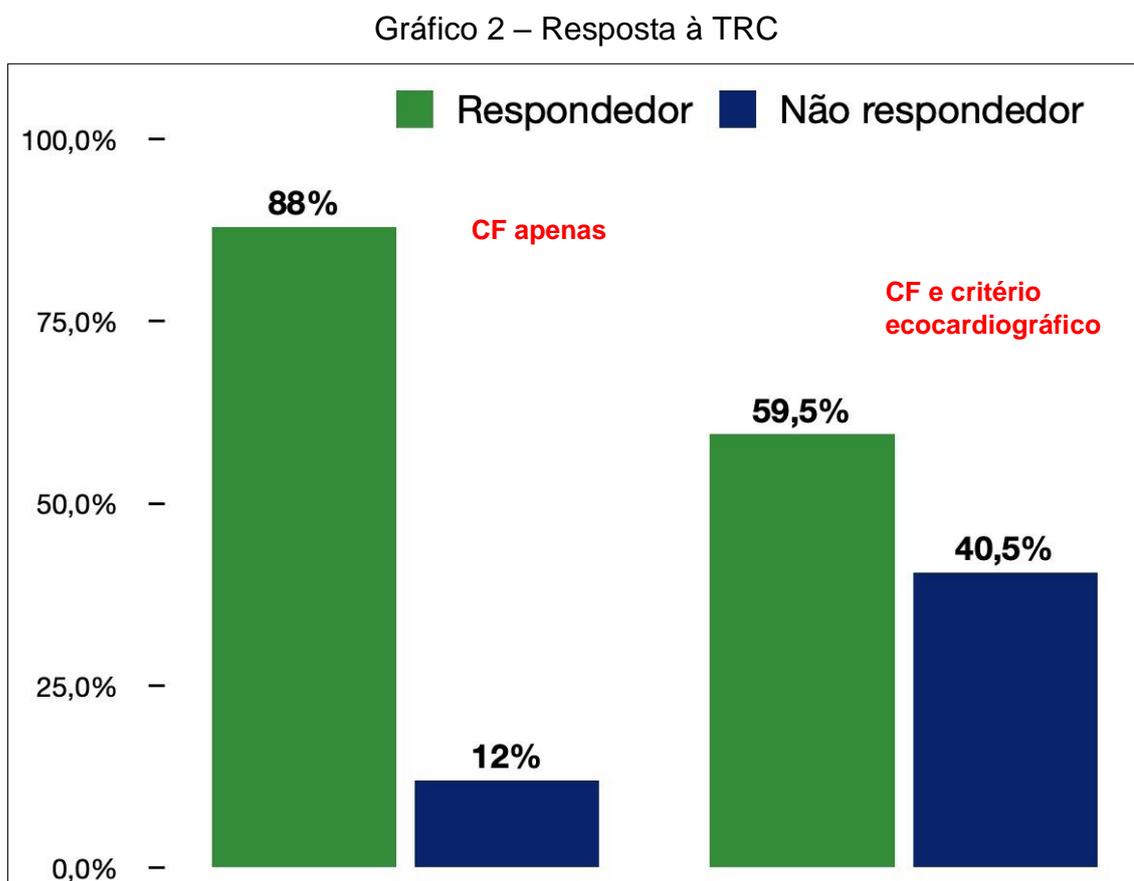
Legenda: Terapia de ressincronização cardíaca (TRC); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); fibrilação atrial (FA); diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE).

Fonte: O autor, 2020.

### 4.3 Desfechos clínicos

A falta de uma definição universal de resposta à TRC se traduz em resultados clínicos diversos na dependência do critério utilizado.

Na nossa população, quando se utilizou apenas o critério de melhora da CF, a taxa de resposta observada foi de 88%. No entanto, quando se associava um critério ecocardiográfico de remodelamento reverso (aumento da FE  $\geq$  10% e/ ou diminuição do DSFVE  $\geq$  15% do DSFVE), a taxa geral de resposta foi de 59,5%, traduzindo a necessidade real de uma padronização deste critério. O Gráfico 2 ilustra o resultado acima.

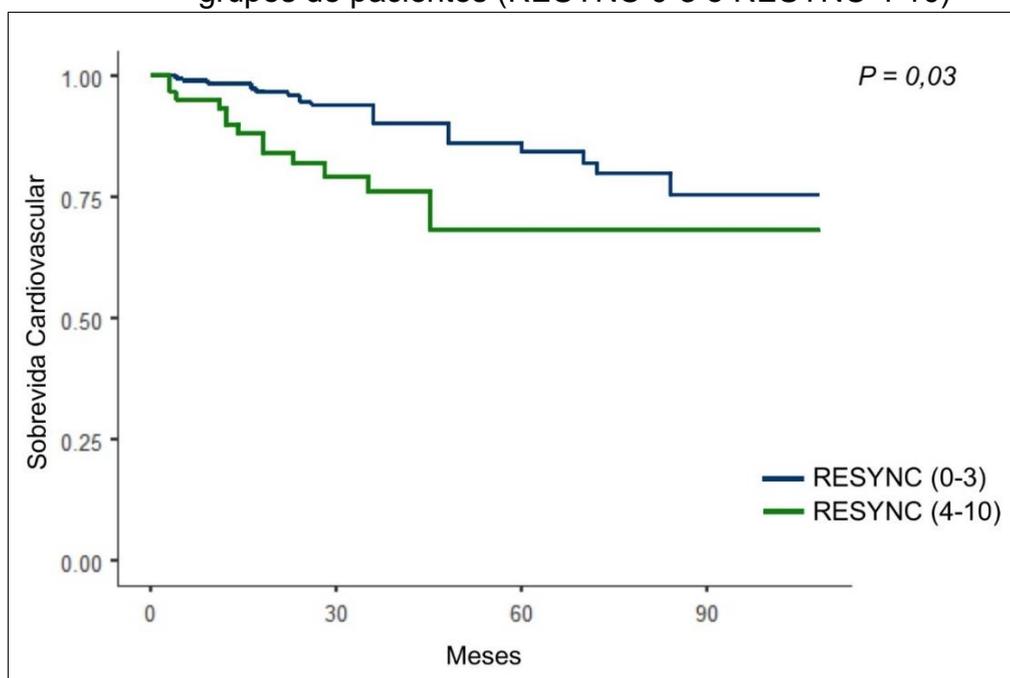


Legenda: Terapia de ressincronização cardíaca (TRC); classe funcional (CF).  
Fonte: O autor, 2020.

À esquerda, observa-se a taxa de resposta baseado apenas na CF. À direita, observa-se a taxa de resposta quando se agrega pelo menos um critério ecocardiográfico de remodelamento reverso.

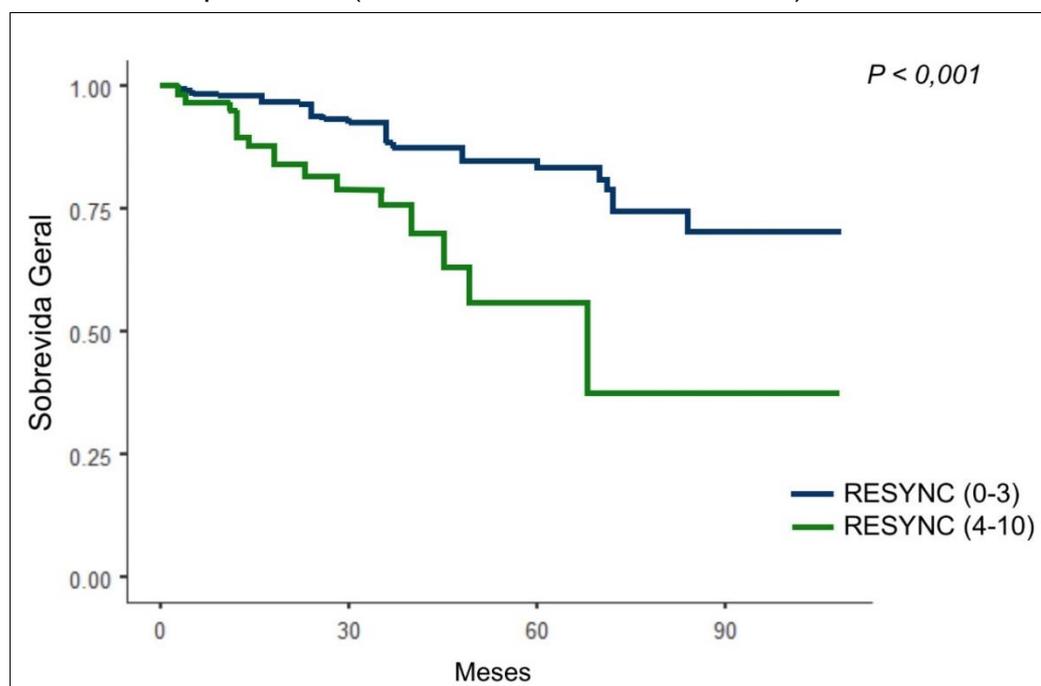
O RESYNC *score* apresentou impacto significativamente estatístico nas curvas de sobrevida cardiovascular e geral, conforme demonstrado nos Gráficos 3 e 4. Quando se observa o grupo RESYNC 0-3 em comparação ao RESYNC 4-10, houve uma nítida diferença em relação à sobrevida cardiovascular ( $p=0,03$ ) e geral ( $p < 0,001$ ).

Gráfico 3 – Curva *Kaplan-Meier* de sobrevida cardiovascular nos 2 grupos de pacientes (RESYNC 0-3 e RESYNC 4-10)



Fonte: O autor, 2020.

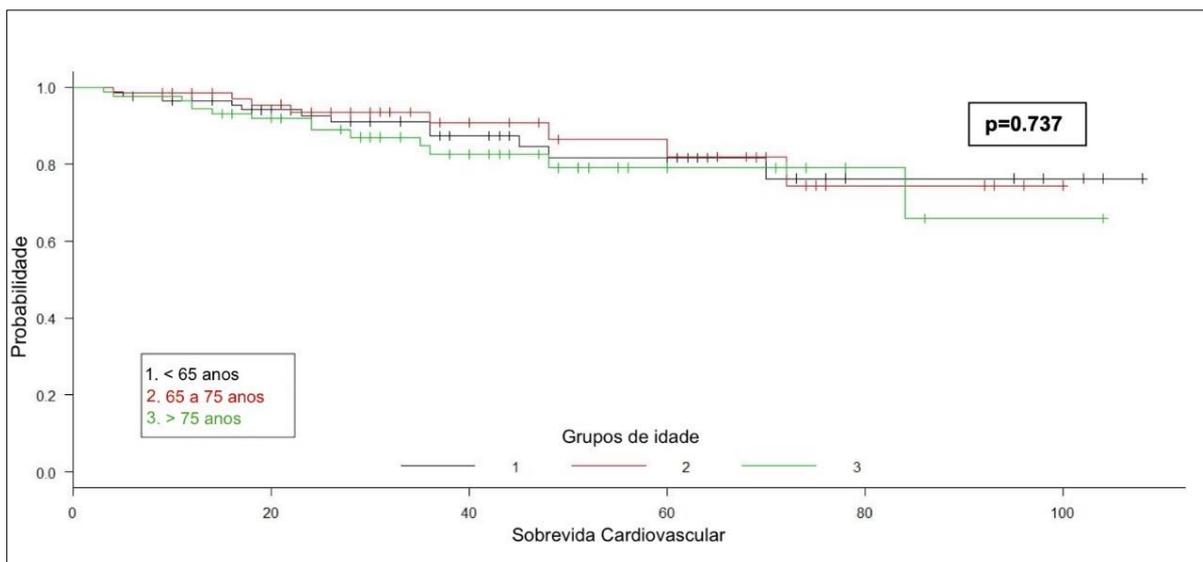
Gráfico 4 – Curva *Kaplan-Meier* de sobrevida geral nos 2 grupos de pacientes (RESYNC 0-3 e RESYNC 4-10)



#### 4.4 TRC e idade avançada

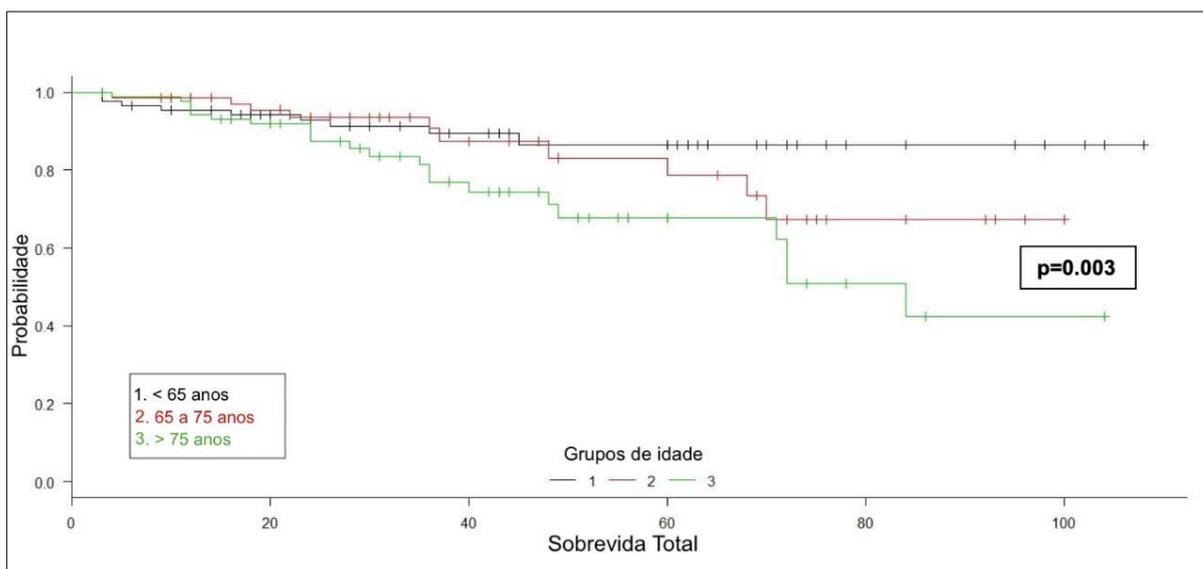
O impacto da idade avançada, pacientes idosos (> 65 anos) e muito idosos (> 75 anos) na resposta à TRC, e as complicações relacionadas ao procedimento nesta faixa etária, foram apresentados em artigo já publicado na PLOS ONE em 2/12/2019 (41).

Os pacientes foram divididos em 3 grupos: grupo I: idade inferior a 65 anos – 88/ 249 pacientes (35,4%); grupo II: idade entre 65 e 75 anos – 72/ 249 pacientes (28,9%) e grupo III: idade acima de 75 anos – 89/ 249 pacientes (35,7%). A resposta à TRC não foi afetada pela idade avançada, assim como a mortalidade cardiovascular nos três grupos ( $p=0,73$ ). O Gráfico 5 ilustra os achados da sobrevida cardiovascular.

Gráfico 5 – Curva *Kaplan-Meier* de sobrevida cardiovascular nos 3 grupos de idade

Fonte: O autor, 2020.

Pode-se observar uma taxa de mortalidade maior no grupo de muito idosos (idade > 75 anos) ( $p=0,003$ ), conforme se observa no Gráfico 6.

Gráfico 6 – Curva *Kaplan-Meier* de sobrevida geral nos 3 grupos de idade

Fonte: O autor, 2020.

Em relação à segurança do procedimento, foram consideradas complicações agudas as que ocorreram dentro das primeiras 24 horas e incluiu pneumotórax, tamponamento cardíaco e deslocamento de eletrodo, não havendo diferença estatística entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4 - Complicações agudas relacionadas ao procedimento nos 3 grupos de idade

	<b>Grupo I</b>	<b>Grupo II</b>	<b>Grupo III</b>
Pneumotórax	3 (3,4%)	2 (2,7%)	2 (2,2%)
Tamponamento cardíaco	1 (1,1%)	0	0
Deslocamento do eletrodo	3 (3,4%)	2 (2,7%)	3 (3,3%)

Fonte: O autor, 2020.

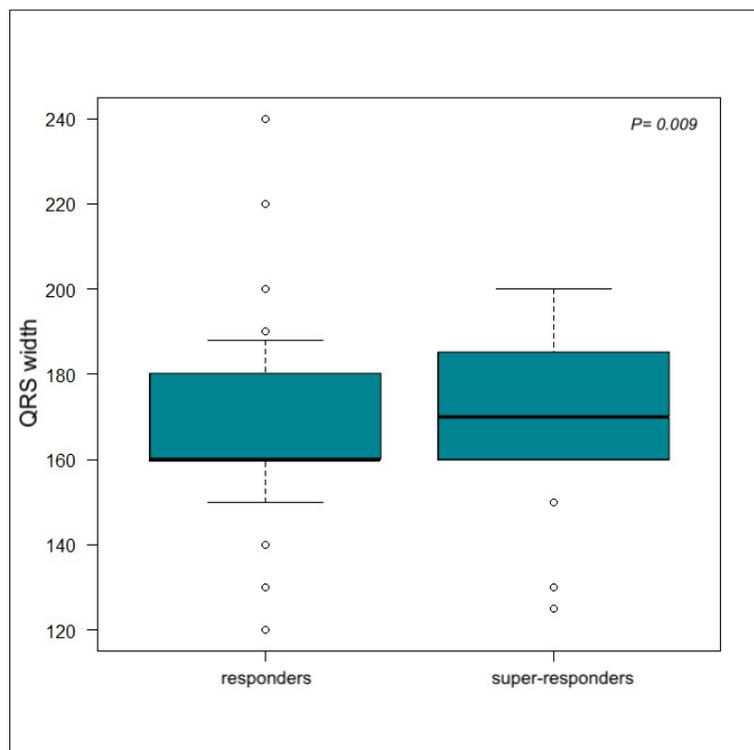
Vale ressaltar que nos últimos 36 casos desta série, o acesso vascular foi obtido através de punção de veia axilar guiada pelo ultrassom, prática que foi incorporada a nossa rotina para implante de dispositivos cardíacos eletrônicos.

#### 4.5 TRC e super-resposta

As características clínicas, fatores preditores e evolução a longo prazo dos pacientes super-respondedores à TRC foram apresentados e submetido na forma de artigo à revista *Clinical Research in Cardiology* em 20/07/2020.

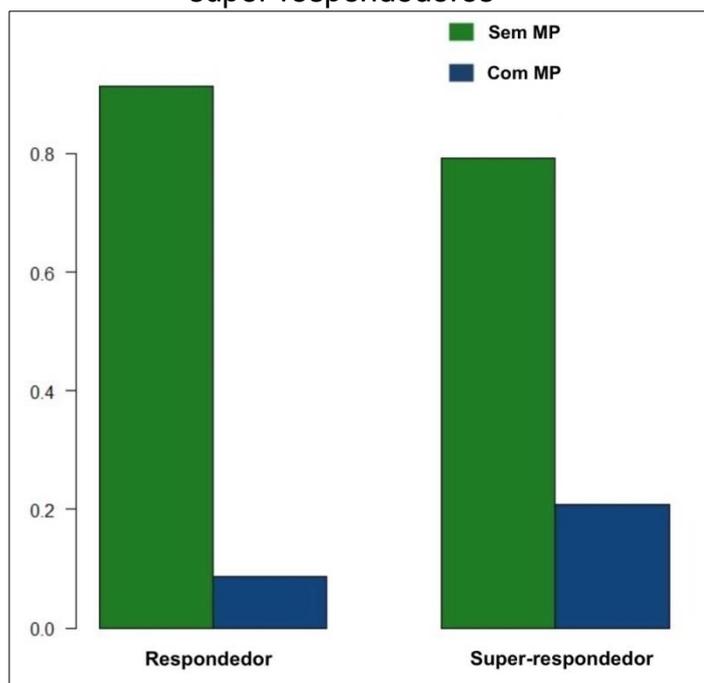
A análise univariada definiu os seguintes fatores relacionados à super-resposta: cardiomiopatia não isquêmica (OR 2.03, CI 1.064 – 3.893,  $p = 0.03$ ), duração prolongada do QRS (OR 1.01, CI 1.0 - 1.036,  $p = 0.009$ ) e estimulação ventricular direita persistente (OR 2.72, CI 1,15 – 6.65,  $p = 0.019$ ). A análise multivariada definiu como fatores preditores de super-resposta as seguintes variáveis: duração prolongada do QRS (OR 1.02, CI 1.0 - 1.04,  $p = 0.03$ ) e estimulação ventricular direita persistente (OR 5.47, CI 1.85 – 16.2,  $p = 0.002$ ). Os Gráficos 7 e 8, a seguir, ilustram os dados acima.

Gráfico 7 – Box-plot demonstrando a duração do QRS entre pacientes respondedores e super-respondedores



Fonte: O autor, 2020.

Gráfico 8 – Proporção de estimulação ventricular persistente entre respondedores e super-respondedores

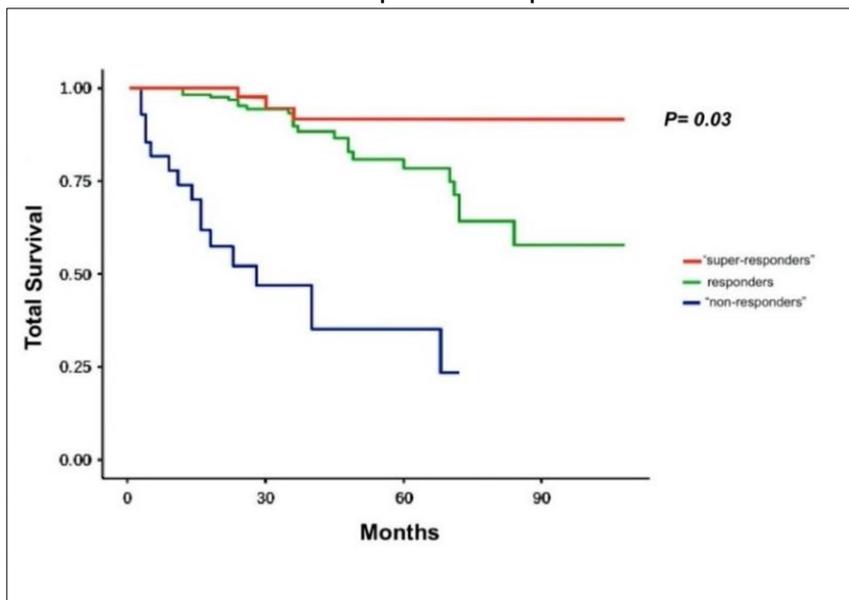


Legenda: marcapasso (MP).

Fonte: O autor, 2020.

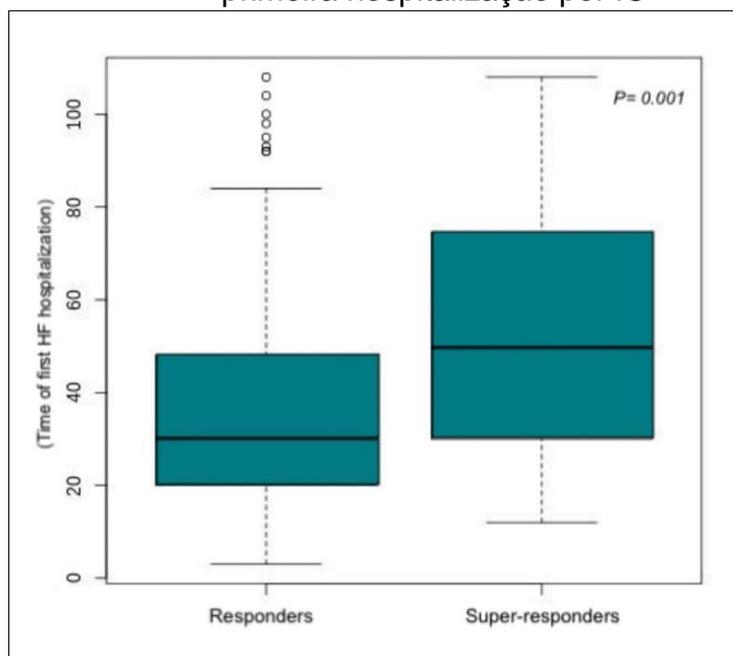
Em relação à evolução e resultados a longo prazo desta população específica, pode-se observar uma expressiva melhora da mortalidade total ( $p:0,03$ ) e redução da taxa de internação por IC ( $p:0,01$ ). Os Gráficos 9 e 10 demonstram estes achados.

Gráfico 9 – Curva *Kaplan-Meier* de sobrevida total nos diferentes tipos de resposta



Fonte: O autor, 2020.

Gráfico 10 – Box-plot demonstrando o tempo da primeira hospitalização por IC

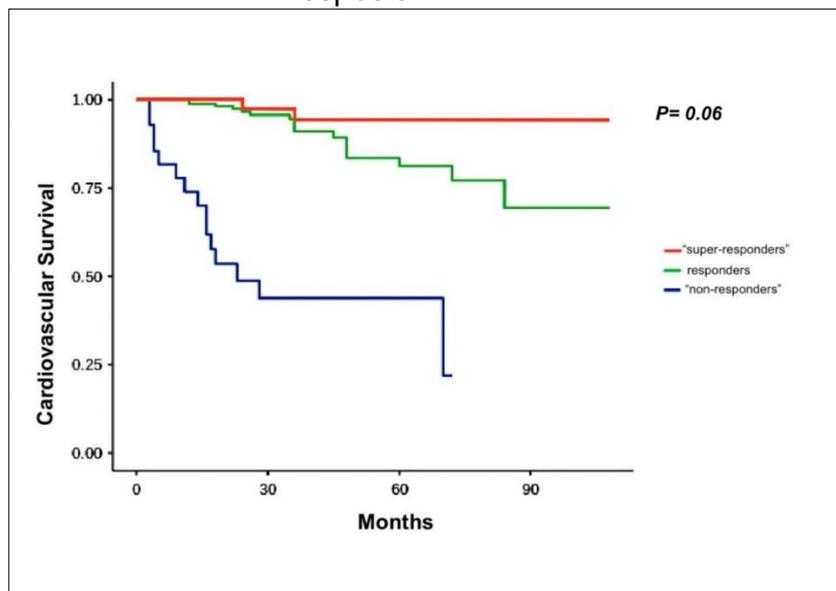


Legenda: Insuficiência cardíaca (IC).

Fonte: O autor, 2020.

Houve uma nítida melhora da curva de sobrevida cardiovascular, embora esta não tenha alcançado significância estatística (Gráfico 11).

Gráfico 11 – Curva *Kaplan-Meier* da sobrevida cardiovascular nos diferentes tipos de resposta



Fonte: O autor, 2020.

Sendo assim, a super-resposta se associou a um excelente prognóstico a longo prazo com significativa redução da mortalidade geral e da taxa de hospitalização por IC.

## 5 DISCUSSÃO

A discussão será dividida em tópicos a fim de facilitar a leitura e a compreensão.

### 5.1 Escores de predição

A TRC é uma opção terapêutica bem estabelecida para o manejo de portadores de IC com fração de ejeção reduzida. Apesar da eficácia clínica comprovada, nos deparamos ainda com dilemas não resolvidos: custo elevado do procedimento para o sistema de saúde, o que dificulta um acesso mais amplo; falta de um consenso universal sobre resposta à terapia de ressincronização; uma taxa de não respondedores em torno de 20 a 40% e, por conseguinte, limitação em prever com precisão a população que irá realmente se beneficiar. Estas prerrogativas foram o racional para o desenvolvimento deste projeto de pesquisa.

Ao analisarmos os principais ensaios sobre o assunto já publicados, observa-se inicialmente uma certa disparidade no número de pacientes e, também, no objetivo principal. Aproximadamente metade deles teve como objetivo primário e específico a identificação de preditores de resposta à TRC, seja na forma de proposição de um escore (51, 54, 56, 57, 65) ou apenas identificando fatores isolados e independentes (58-62). O RESYNC score teve como objetivo principal a predição de resposta à TRC, sendo possível também se observar diferença na curva de sobrevida na dependência do valor do escore obtido. A mortalidade, no entanto, não foi um objetivo do estudo.

Outro ponto a ser ressaltado é a falta de validação externa da maioria dos escores publicados. Na sua publicação original, apenas o ScREEN score apresentou uma predição de escore e já uma validação externa em uma coorte de 1.959 pacientes de quatro centros europeus de grande volume (56). O VALID-CRT foi posteriormente validado por Bertaglia et al. (54) em uma população de mundo real não selecionada. Recentemente, Yang et al. (63) apresentaram os resultados comparativos do desempenho de 3 escores de predição (EAARN, VALID-CRT e

ScREEN) em uma população asiática e confirmou que o ScREEN score foi o que apresentou a melhor performance (63). O RESYNC score também não foi validado em uma coorte externa e a proposta será uma revalidação posterior através do aplicativo, pela carência deste tipo de informação na literatura.

O RESYNC score, apesar do número limitado da amostra, demonstrou um bom desempenho para identificar especialmente os possíveis respondedores, quando foi  $\leq 3$ , com uma sensibilidade, especificidade e acurácia similar a dos demais já publicados.

Neste momento, vale ressaltar duas publicações nacionais no maior periódico brasileiro de Cardiologia (ABC Cardiol) e que tem a relevância de traduzir a nossa realidade e tentar trazer luz ao problema.

Em 2015, Rocha et al. (44) apresentaram os resultados de uma coorte de 116 pacientes que teve como objetivo elaborar um modelo ecocardiográfico preditor de risco de óbito cardíaco ou transplante após 1 ano da TRC. Os autores concluíram que FE < 30%, disfunção diastólica grave e regurgitação mitral grave após 1 ano da TRC indicam pior prognóstico, devendo-se considerar outras opções terapêuticas na presença da combinação de duas dessas variáveis (44).

Em 2017, Gazzoni et al. (59) descreveram os resultados de 170 pacientes submetidos à TRC, em hospital terciário do Sul do país, no período de 2008 a 2014. O objetivo foi avaliar preditores de mortalidade e resposta à TRC no cenário brasileiro. Os autores concluíram que a mortalidade nesta população foi independentemente associada à idade, presença de DPOC e infarto agudo do miocárdio prévio. A porcentagem de estimulação biventricular avaliada 6 meses após a TRC foi independentemente associada a um aumento da sobrevida e adequado remodelamento reverso ecocardiográfico (59).

## 5.2 Disfunção renal

A insuficiência renal, definida como uma taxa de filtração glomerular estimada < 60 ml/ min/ 1.73 m<sup>2</sup>, ocorre aproximadamente em 1/3 dos pacientes portadores de IC (66, 67) e está associada a um aumento da morbimortalidade (68). No “mundo real”, mais da metade dos pacientes com IC tem disfunção renal estágio 3 a 5 (69).

À medida que a disfunção renal progride, há um aumento proporcional do risco de desenvolvimento de IC e consequente aumento de mortalidade (70).

Os benefícios da TRC na melhora dos sintomas de IC, redução de mortalidade e taxa de internação, já foram largamente demonstrados em inúmeros ensaios clínicos randomizados (21, 35, 71); no entanto, os pacientes com disfunção renal não foram contemplados ou descritos nestes estudos, especialmente estágio 4 ou 5 (72, 73).

A insuficiência renal é sabidamente um marcador, de longa data, de pior prognóstico e mortalidade pós-TRC (66, 74-78), não havendo muitos dados de como a IR pode realmente afetar a resposta e outros desfechos desfavoráveis, como internação por IC e o desenvolvimento de arritmias malignas (79). Por outro lado, é possível se observar também uma melhora da função renal em todos os estágios da IR (80), em consequência da forte interação observada na fisiologia cardiorenal.

Höke et al. (81) descreveram os resultados de uma série de 73 pacientes portadores de disfunção renal estágio 4 submetidos à TRC. Apesar da taxa de reposta ter sido de apenas 30%, os autores concluíram que a TRC se associou a um melhor desfecho clínico e prognóstico a longo prazo, com melhora evolutiva da taxa de filtração glomerular (81).

Recentemente, Ter Maaten et al. (82) descreveram os efeitos da TRC na função renal, no remodelamento reverso e os resultados em pacientes em todos os estágios de doença renal crônica. Foram avaliados 798 pacientes consecutivos submetidos à ressincronização. O racional do estudo foi a carência de dados a respeito do efeito da disfunção renal na resposta à TRC, já que estes pacientes foram excluídos dos grandes ensaios clínicos. A maioria dos pacientes apresentava-se em estágio 1 e 2; 33,6% em estágio 3; 11% em estágio 4 e apenas 1,1% em estágio 5 de IR. A taxa de filtração glomerular era estimada antes do implante e 6 meses após. Os autores concluíram que o remodelamento reverso secundário à TRC é observado em todos os estágios da doença renal, embora tenha sido menos expressivo nas formas avançadas (estágios 3 a 5). Pode-se notar, também, que a melhora da função renal foi encontrada somente nesta população de doença renal avançada (82).

No presente estudo, a forma avançada de doença renal (estágios 4 e 5) foi encontrada em 10% dos pacientes e representou um forte marcador de não responsividade. A sua presença aumenta em aproximadamente 5 vezes a chance

do paciente não respondedor à TRC [OR: 5,12 (1,63 – 16,1),  $p=0,005$ ]. A importância deste achado, é que apesar do número limitado da amostra, a maioria dos ensaios excluiu a disfunção renal e a quase totalidade não contemplou especificamente os estágios 4 e 5 (taxa de filtração glomerular de 15- 29 ml/ min/ 1.73 m<sup>2</sup> e dialítica).

### 5.3 Doença pulmonar obstrutiva crônica

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a IC são dois grandes problemas de saúde pública ao redor do mundo, e dividem entre si alguns fatores de risco em comum, tais como idade, sexo masculino e história de tabagismo. As manifestações clínicas de ambas as condições se sobrepõem com frequência, o que pode dificultar a identificação isolada de cada uma delas (83).

A prevalência da IC com DPOC varia de 7 a 30%, na dependência da população estudada e critério do diagnóstico utilizado. Aproximadamente 30% dos pacientes portadores de IC têm DPOC associado, o que representa um risco para exacerbação da sintomatologia e maior mortalidade (84, 85).

A DPOC já foi identificada como um marcador de mau prognóstico em alguns ensaios clínicos e escores de predição (51, 59, 61, 86).

No RESYNC *score*, a presença de DPOC foi encontrada em 5,7% da população e aumentou em aproximadamente 5 vezes a probabilidade do paciente ser um não respondedor [OR: 5,37 (1,43 – 20,1),  $p=0,01$ ], sendo juntamente com a disfunção renal, um importante marcador de mau prognóstico neste cenário.

### 5.4 Fibrilação atrial

A fibrilação atrial e a IC são condições que frequentemente coexistem por apresentarem muitos mecanismos fisiopatológicos em comum (87). No estudo de Framingham, em um acompanhamento de mais de 38 anos, a IC foi o preditor mais potente de fibrilação atrial, conferindo um risco de 6 a 8 vezes maior da sua

ocorrência (88). Vale ressaltar que a existência de ambas as condições aumenta a morbimortalidade desta população (89, 90).

A prevalência da FA varia de 5% em pacientes assintomáticos com IC a mais de 50% nos sintomáticos com disfunção ventricular grave (91). O conceito de que FA gera IC e IC gera FA, atualmente, é amplamente aceito e difundido (92). Estima-se que 35 a 40% dos portadores de IC tratados com TRC desenvolvam FA paroxística, em algum momento da evolução clínica (91, 93).

O primeiro mecanismo através do qual a FA afeta diretamente a TRC seria pela perda da ressincronização em função da frequência cardíaca irregular e geralmente elevada, comprometendo desta forma, a taxa de estimulação biventricular, que é considerada a principal causa determinante do sucesso na TRC (94, 95). O objetivo é atingir > 98% de estimulação biventricular, sendo demonstrado que este valor se correlaciona com redução de mortalidade e maiores benefícios desta terapia (96, 97).

Outro mecanismo associado ao agravamento da IC neste contexto, seria a perda da contribuição atrial com resultante queda do débito cardíaco. Recentemente, Tanawuttiwat et al. (98) descreveram o impacto direto da carga de FA no risco de agravamento e hospitalização por IC. A cada uma hora adicional da carga de FA, havia um aumento de 3% no risco de IC, na semana subsequente. Os autores sugerem que apenas a mudança do ritmo sinusal para ritmo de FA poderia contribuir para descompensação clínica, independentemente da diminuição da taxa de estimulação biventricular ou frequência cardíaca elevada (98). Sendo assim, todos os esforços devem ser direcionados para atingir a ressincronização o mais próximo possível de 100% e, neste cenário, a ablação do nóculo AV desempenha papel fundamental para atingir este objetivo (99). A ablação especificamente da fibrilação atrial no contexto da IC, tem sido motivo de pesquisa e debate atual, demonstrando resultados satisfatórios em pacientes com disfunção ventricular, sendo também uma ferramenta potente em pacientes selecionados (100-104).

No presente estudo, a fibrilação atrial, em todas as suas formas de apresentação, foi encontrada em 25,3% da população, estando de acordo com os achados da literatura. A sua presença aumenta em aproximadamente 2,5 vezes a chance de uma não resposta à TRC [OR: 2,54 (1,02 – 6,32)], e no RESYNC score recebeu 2 pontos. Vale ressaltar que a ablação do nóculo AV foi realizada em 15,3% da população, a fim de garantir a estimulação biventricular. Não foi possível

determinar com precisão a real taxa de estimulação biventricular, por ter sido um estudo retrospectivo com tempo de acompanhamento médio de 38,9 meses. Estima-se, no entanto, que seja em torno de 98%.

A fibrilação atrial é um dos critérios de não resposta encontrado em importantes ensaios clínicos sobre predição de resposta a TRC (49, 53, 62), e representa a principal causa de perda da estimulação ventricular esquerda nesta população.

### **5.5 Diâmetro sistólico final do VE > 55 mm**

Em pacientes portadores de IC, a mensuração da fração de ejeção ventricular, a despeito das diversas limitações, é a primeira e importante ferramenta de estratificação do risco cardiovascular e de morte súbita.

Bhat et al. (105) demonstraram que em indivíduos com diagnóstico recente de grave disfunção ventricular esquerda, o diâmetro sistólico final do VE foi o preditor mais potente de remodelamento reverso e este parâmetro é utilizado na definição de resposta e super-resposta à TRC em diversos ensaios clínicos (106-109).

No contexto das valvopatias, o DSFVE é um dos indicadores de troca valvar cirúrgica, seja na insuficiência mitral não reumática (DSFVE  $\geq$  40 ou 45 mm, na dependência da diretriz utilizada) ou na insuficiência aórtica (DSFVE  $\geq$  50 ou 50 mm, na dependência da diretriz utilizada) (110-117).

A partir destes parâmetros de indicação de troca valvar, foram testados diferentes pontos de corte a fim de definir o melhor valor que poderia diferenciar resposta de não resposta. Sendo assim, um DSFVE > 55 mm se correlacionou positivamente com não resposta. A sua presença aumentou em aproximadamente 3 vezes a chance de um paciente não responder à TRC [OR: 2,83 (1,1 – 7,27)].

## 5.6 TRC e idade avançada

A maioria dos estudos randomizados e diretrizes sobre TRC não incluíram a população de idosos. A idade média observada nos pacientes do CARE-HF (24), MIRACLE (21), MIRACLE-ICD (23), COMPANION (25), MADIT-CRT (28) e RAFT (27) variou de 63,9 a 67 anos. No estudo CARE-HF (24), somente 6,1% dos pacientes tinham idade superior a 80 anos. Estes dados enfatizam a importância da publicação para este grupo de pacientes.

Da mesma forma, a descrição de complicações relacionadas ao procedimento é bastante escassa na literatura e, no presente estudo, a sua baixa ocorrência sugere que o procedimento de implante de próteses cardíacas complexas em pacientes idosos seja seguro.

## 5.7 TRC e super-resposta

Os benefícios clínicos observados nos pacientes respondedores à TRC variam amplamente e muito em função da falta de uma definição universal de resposta (118). Quando se associa um critério ecocardiográfico de remodelamento reverso à classe funcional, a taxa de não respondedores atinge até 40% (41, 42).

O principal achado deste estudo é que a estimulação ventricular direita persistente, assim como o complexo QRS mais largo, foi um forte preditor de super-resposta. A cardiomiopatia induzida por marcapasso (estimulação ventricular persistente) é uma entidade já bem conhecida e estabelecida há anos (119-123), mas o seu valor preditivo em relação à super-resposta tem sido raramente descrito na literatura (107).

O presente trabalho traz luz ao assunto e chama atenção para necessidade de elevada suspeição clínica diante de pacientes com estimulação ventricular persistente e disfunção ventricular esquerda.

## 5.8 Limitações do estudo

O presente estudo apresenta diversas limitações, por tratar-se de um estudo observacional, não randomizado e retrospectivo. O período de observação longo (aproximadamente 10 anos) impactou na coleta precisa do tratamento farmacológico oferecido, o que pode influenciar os resultados. Pelo mesmo motivo, os exames ecocardiográficos foram realizados por diversos operadores, o que também impacta na avaliação direta da resposta à TRC e, conseqüentemente, nos resultados.

O *RESYNC score* não envolveu critérios ecocardiográficos de remodelamento reverso na sua concepção, o que pode também influenciar os resultados e a *performance* do escore.

Para uma adequada validação dos resultados obtidos, faz-se necessário o desenvolvimento de estudos randomizados e a aplicação do escore em outra coorte externa de pacientes.

## CONCLUSÕES

As principais conclusões do presente estudo foram:

- a) RESYNC *score*  $\leq 3$  sugere fortemente uma resposta positiva à TRC e deve ser útil para estratificação prévia ao implante do marcapasso ressinchronizador;
- b) A resposta à TRC não foi diretamente afetada pela idade, com taxas similares nos pacientes idosos (> 65 anos) ou muito idosos (>75 anos), assim como a mortalidade cardiovascular. Apenas a mortalidade total foi maior no grupo > 75 anos;
- c) A taxa de complicações agudas relacionadas ao procedimento não foi afetada diretamente pela idade avançada, apresentando baixa prevalência e de ocorrência similar nos diferentes grupos de idade;
- d) Os fatores relacionados à super-resposta foram: complexo QRS mais largo e estimulação ventricular direita persistente;
- e) A super-resposta se associou a um excelente prognóstico a longo prazo com redução significativa da mortalidade total e da taxa de internação por IC.

## REFERÊNCIAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
2. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):97-112.
3. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA.* 2011;306(15):1669-78.
4. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52.
5. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):440-6.
6. Ritter P, Delnoy PP, Padeletti L, Lunati M, Naegele H, Borri-Brunetto A, et al. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace.* 2012;14(9):1324-33.
7. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13.
8. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):429-36.
9. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17.
10. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. 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.

11. Vernooij K, Verbeek XA, Peschar M, Crijns HJ, Arts T, Cornelussen RN, et al. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J*. 2005;26(1):91-8.
12. Khan NK, Goode KM, Cleland JG, Rigby AS, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(5):491-501.
13. Smiseth OA, Aalen JM. Mechanism of harm from left bundle branch block. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(6):335-42.
14. Clark AL, Goode K, Cleland JG. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(7):696-702.
15. Miller WL, Ballman KV, Hodge DO, Rodeheffer RJ, Hammill SC. Risk factor implications of incidentally discovered uncomplicated bundle branch block. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(12):1585-90.
16. Zegard A, Okafor O, de Bono J, Steeds R, Hudsmith L, Stegemann B, et al. Prognosis of incidental left bundle branch block. *Europace*. 2020;22(6):956-63.
17. Cleland JG, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ, et al. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. *Heart*. 2011;97(11):876-86.
18. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(3):239-48.
19. Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(9):974-83.
20. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344(12):873-80.
21. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.
22. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. 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.

23. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2685-94.
24. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
25. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
26. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2011;154(6):401-12.
27. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385-95.
28. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38.
29. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1694-701.
30. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1834-43.
31. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1837-46.
32. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkenik J, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2592-9.
33. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585-93.

34. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(46):3547-56.
35. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38.
36. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2012;163(2):260-7.e3.
37. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*. 2015;101(22):1800-6.
38. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395-405.
39. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539.
40. Naqvi SY, Jawaid A, Goldenberg I, Kutyla V. Non-response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(5):315-21.
41. Camanho LEM, Saad EB, Slater C, Junior LAOI, Vignoli G, Dias LC, et al. Clinical outcomes and mortality in old and very old patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *PloS one*. 2019;14(12).
42. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur heart j*. 2017;38(19):1463-72.
43. Carità P, Corrado E, Pontone G, Curnis A, Bontempi L, Novo G, et al. Non-responders to cardiac resynchronization therapy: Insights from multimodality imaging and electrocardiography. A brief review. *Int J Cardiol*. 2016;225:402-7.
44. Rocha EA, Pereira FT, Abreu JS, Lima JW, Monteiro MeP, Rocha Neto AC, et al. Echocardiographic Predictors of Worse Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(6):552-9.
45. Guo Z, Liu X, Cheng X, Liu C, Li P, He Y, et al. Combination of Left Ventricular End-Diastolic Diameter and QRS Duration Strongly Predicts Good Response to and Prognosis of Cardiac Resynchronization Therapy. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020:1257578.

46. Leyva F, Foley PW, Stegemann B, Ward JA, Ng LL, Frenneaux MP, et al. Development and validation of a clinical index to predict survival after cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. 2009;95(19):1619-25.
47. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33.
48. Regoli F, Scopigni F, Leyva F, Landolina M, Ghio S, Tritto M, et al. Validation of Seattle Heart Failure Model for mortality risk prediction in patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(2):211-20.
49. Khatib M, Tolosana JM, Trucco E, Borràs R, Castel Á, Berruezo A, et al. EAARN score, a predictive score for mortality in patients receiving cardiac resynchronization therapy based on pre-implantation risk factors. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(7):802-9.
50. Nauffal V, Tanawuttiwat T, Zhang Y, Rickard J, Marine JE, Butcher B, et al. Predictors of mortality, LVAD implant, or heart transplant in primary prevention cardiac resynchronization therapy recipients: The HF-CRT score. *Heart Rhythm*. 2015;12(12):2387-94.
51. Loutfi M, Nawar M, Eltahan S, Elhoda AA. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure patients. *Egyptian Heart J*. 2016;68(4):227-36.
52. Höke U, Mertens B, Khidir MJH, Schlij MJ, Bax JJ, Delgado V, et al. Usefulness of the CRT-SCORE for Shared Decision Making in Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With a Left Ventricular Ejection Fraction of  $\leq 35$ . *Am J Cardiol*. 2017;120(11):2008-16.
53. Gasparini M, Klersy C, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, et al. Validation of a simple risk stratification tool for patients implanted with Cardiac Resynchronization Therapy: the VALID-CRT risk score. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(7):717-24.
54. Bertaglia E, Arena G, Pecora D, Reggiani A, D'Onofrio A, Palmisano P, et al. The VALID-CRT risk score reliably predicts response and outcome of cardiac resynchronization therapy in a real-world population. *Clin Cardiol*. 2019;42(10):919-24.
55. Stabile G, Bertaglia E, Botto G, Isola F, Mascioli G, Pepi P, et al. Cardiac Resynchronization Therapy MODular REgistry: ECG and Rx predictors of response to cardiac resynchronization therapy (NCT01573091). *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14(12):886-93.
56. Providencia R, Marijon E, Barra S, Reitan C, Breitenstein A, Defaye P, et al. Usefulness of a clinical risk score to predict the response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2018;260:82-7.

57. Yang S, Liu Z, Hu Y, Jing R, Gu M, Niu H, et al. A novel risk model for mortality and hospitalization following cardiac resynchronization therapy in patients with non-ischemic cardiomyopathy: the alpha-score. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1):205.
58. Kydd AC, Khan FZ, Ring L, Pugh PJ, Virdee MS, Dutka DP. Development of a multiparametric score to predict left ventricular remodelling and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(11):1206-13.
59. Gazzoni GF, Fraga MB, Ferrari ADL, Soliz PDC, Borges AP, Bartholomay E, et al. Predictors of Total Mortality and Echocardiographic Response for Cardiac Resynchronization Therapy: A Cohort Study. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(6): 569-78.
60. Bakos Z, Chatterjee NC, Reitan C, Singh JP, Borgquist R. Prediction of clinical outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy - the role of NT-ProBNP and a combined response score. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18(1):70.
61. Theuns DAMJ, Van Boven N, Schaer BA, Hesselink T, Rivero-Ayerza M, Umans V, et al. Predicting Early Mortality Among Implantable Defibrillator Patients Treated With Cardiac Resynchronization Therapy. *J Card Fail.* 2019; 25(10):812-8.
62. Patel D, Trulock KM, Moennich LA, Kiehl EL, Kumar A, Toro S, et al. Predictors of long-term outcomes greater than 10 years after cardiac resynchronization therapy implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1182-6.
63. Yang S, Liu Z, Li W, Hu Y, Liu S, Jing R, et al. Validation of Three European Risk Scores to Predict Long-Term Outcomes for Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy in an Asian Population. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020 May 5. doi: 10.1007 / s12265-020-09999-y.
64. New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown & Co; 1994.
65. Providencia R, Marijon E, Barra S, Reitan C, Breitenstein A, Defaye P, et al. Usefulness of a clinical risk score to predict the response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2018;260:82-7.
66. Moreira RI, Cunha PS, Rio P, da Silva MN, Branco LM, Galrinho A, et al. Response and outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with renal dysfunction. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018;51(3):237-44.
67. Giamouzis G, Kalogeropoulos AP, Butler J, Karayannis G, Georgiopoulou VV, Skoularigis J, et al. Epidemiology and importance of renal dysfunction in heart failure patients. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(4):411-20.

68. Giamouzis G, Butler J, Triposkiadis F. Renal function in advanced heart failure. *Congest Heart Fail.* 2011;17(4):180-8.
69. Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, et al. Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1140-6.
70. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015;17(8):1169-96.
71. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49.
72. Damman K, Tang WH, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(9):853-71.
73. Shurrab M, Ko DT, Zayed Y, Navaneethan SD, Yadak N, Yaseen A, et al. Outcomes of ICDs and CRTs in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of 21,000 patients. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018;53(1):123-9.
74. Lin G, Gersh BJ, Greene EL, Redfield MM, Hayes DL, Brady PA. Renal function and mortality following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2011; 32(2):184-90.
75. Shalaby A, El-Saed A, Voigt A, Albany C, Saba S. Elevated serum creatinine at baseline predicts poor outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(5):575-9.
76. Adelstein EC, Shalaby A, Saba S. Response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and renal insufficiency. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(7):850-9.
77. Daly DD, Maran A, Hyer JM, Funke F, Waring A, Cuoco FA, et al. The Effect of Chronic Kidney Disease on Mortality with Cardiac Resynchronization Therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(8):863-9.
78. Leyva F, Zegard A, Taylor R, Foley PWX, Umar F, Patel K, et al. Renal function and the long-term clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(6):595-602.

79. Friedman DJ, Singh JP, Curtis JP, Tang WHW, Bao H, Spatz ES, et al. Comparative Effectiveness of CRT-D Versus Defibrillator Alone in HF Patients With Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(23):2618-29.
80. Singal G, Upadhyay GA, Borgquist R, Friedman DJ, Chatterjee NA, Kandala J, et al. Renal Response in Patients with Chronic Kidney Disease Predicts Outcome Following Cardiac Resynchronization Therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(10):1192-200.
81. Höke U, Khidir MJ, van der Velde ET, Schaliij MJ, Bax JJ, Delgado V, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in CKD Stage 4 Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(10):1740-8.
82. Ter Maaten JM, Martens P, L'Hoyes W, Maass AH, Damman K, Dupont M, et al. Response to Cardiac Resynchronization Therapy Across Chronic Kidney Disease Stages. *J Card Fail*. 2019;25(10):803-11.
83. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail*. 2006;8(7):706-11.
84. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med*. 2008;264(4):361-9.
85. Staszewsky L, Cortesi L, Tettamanti M, Dal Bo GA, Fortino I, Bortolotti A, et al. Outcomes in patients hospitalized for heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: differences in clinical profile and treatment between 2002 and 2009. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):840-8.
86. Kirubakaran S, Ladwiniec A, Arujuna A, Ginks M, McPhail M, Bostock J, et al. Male gender and chronic obstructive pulmonary disease predict a poor clinical response in patients undergoing cardiac resynchronisation therapy. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):281-8.
87. Pellicori P, Urbinati A, Kaur K, Zhang J, Shah P, Kazmi S, et al. Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in Ambulatory Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2019;124(10):1554-60.
88. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4.
89. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):676-83.
90. Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Kistler PM. Atrial Fibrillation and Heart Failure - Cause or Effect? *Heart Lung Circ*. 2017;26(9):967-74.

91. Gasparini M, Galimberti P. Atrial fibrillation and cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(1):1-6.
92. Fumagalli S, Pelagalli G, Migliorini M, Boni S, Nigro F, Marozzi I, et al. The complex interaction between atrial fibrillation and heart failure in elderly patients. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2019;89(2).
93. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, Lamp B, Klersy C, Curnis A, et al. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2007;99(2):232-8.
94. Colchero T, Arias MA, López-Sánchez FA, Pachón M, Domínguez-Pérez L, Puchol A, et al. Loss of continuous biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: incidence, causes, and outcomes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(5):377-83.
95. Jacobsson J, Reitan C, Carlson J, Borgquist R, Platonov PG. Atrial fibrillation incidence and impact of biventricular pacing on long-term outcome in patients with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):195.
96. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, Heidenreich PA, Seth M, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1469-75.
97. Ousdigian KT, Borek PP, Koehler JL, Heywood JT, Ziegler PD, Wilkoff BL. The epidemic of inadequate biventricular pacing in patients with persistent or permanent atrial fibrillation and its association with mortality. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(3):370-6.
98. Tanawuttiwat T, Lande J, Smeets P, Gerritse B, Nazarian S, Guallar E, et al. Atrial fibrillation burden and subsequent heart failure events in patients with cardiac resynchronization therapy devices. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(6):1519-26.
99. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J*. 2018;39(45):3999-4008.
100. Gianni C, Di Biase L, Mohanty S, Gökoğlan Y, Güneş MF, Al-Ahmad A, et al. How to Improve Cardiac Resynchronization Therapy Benefit in Atrial Fibrillation Patients: Pulmonary Vein Isolation (and Beyond). *Heart Fail Clin*. 2017;13(1):199-208.
101. Baher A, Marrouche NF. Management of Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure: Time to Implement Ablation Control. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(2):10.

102. Chelu MG, Marrouche NF. Ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure deserves more than a IIb guidelines recommendation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(9):1412-5.
103. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation.* 2016;133(17):1637-44.
104. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5):417-27.
105. Bhat PK, Ashwath ML, Rosenbaum DS, Costantini O. Usefulness of left ventricular end-systolic dimension by echocardiography to predict reverse remodeling in patients with newly diagnosed severe left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 2012;110(1):83-7.
106. van der Heijden AC, Hoke U, Thijssen J, Borleffs CJ, van Rees JB, van der Velde ET, et al. Super-responders to cardiac resynchronization therapy remain at risk for ventricular arrhythmias and benefit from defibrillator treatment. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(10):1104-11.
107. Yanagisawa S, Inden Y, Shimano M, Yoshida N, Fujita M, Ohguchi S, et al. Clinical Characteristics and Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy: A Combination of Predictive Factors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(11):1553-64.
108. van der Heijden AC, Hoke U, Thijssen J, Willem Borleffs CJ, Wolterbeek R, Schalij MJ, et al. Long-Term Echocardiographic Outcome in Super-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy and the Association With Mortality and Defibrillator Therapy. *Am J Cardiol.* 2016;118(8):1217-24.
109. Naqvi SY, Jawaid A, Vermilye K, Biering-Sorensen T, Goldenberg I, Zareba W, et al. Left Ventricular Reverse Remodeling in Cardiac Resynchronization Therapy and Long-Term Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(9):1001-10.
110. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. *Arq Bras Cardiol.* 2017:1-34.
111. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):1012-7.

112. Sambola A, Tornos P, Ferreira-Gonzalez I, Evangelista A. Prognostic value of preoperative indexed end-systolic left ventricle diameter in the outcome after surgery in patients with chronic aortic regurgitation. *Am Heart J.* 2008;155(6): 1114-20.
113. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24(6):1536-43.
114. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, et al. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(21):1961-8.
115. Starling MR. Effects of valve surgery on left ventricular contractile function in patients with long-term mitral regurgitation. *Circulation.* 1995;92(4):811-8.
116. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(7):2078-85.
117. Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Barbieri A, Ferlito M, Trojette F, et al. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets a multicenter European study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(2):133-41.
118. Killu AM, Grupper A, Friedman PA, Powell BD, Asirvatham SJ, Espinosa RE, et al. Predictors and outcomes of "super-response" to cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail.* 2014;20(6):379-86.
119. Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, Chun KJ, Park KM, On YK, et al. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):643-51.
120. Merchant FM, Mittal S. Pacing induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31:286-92.
121. Koo A, Stein A, Walsh R. Pacing-induced Cardiomyopathy. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2017;1(4):362-4.
122. Kim JH, Kang KW, Chin JY, Kim TS, Park JH, Choi YJ. Major determinant of the occurrence of pacing-induced cardiomyopathy in complete atrioventricular block: a multicentre, retrospective analysis over a 15-year period in South Korea. *BMJ Open.* 2018;8(2):e019048.
123. Dreger H, Maethner K, Bondke H, Baumann G, Melzer C. Pacing-induced cardiomyopathy in patients with right ventricular stimulation for >15 years. *Europace.* 2012;14(2):238-42.

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O objetivo deste documento é obter o seu consentimento para realização do implante de marcapasso definitivo e/ ou cardioversor-desfibrilador e/ ou ressinchronizador que foi indicado para tratamento do seu quadro clínico atual. Posteriormente ao implante, os dados referentes ao procedimento poderão ser utilizados pela equipe médica para um adequado acompanhamento clínico e para fins de pesquisa em caráter retrospectivo.

O marcapasso é um dispositivo eletrônico capaz de corrigir o funcionamento inadequado do sistema de condução elétrico do coração. Quando há um bloqueio ou falha do impulso elétrico, haverá uma diminuição dos batimentos cardíacos com conseqüente aparecimento dos sintomas mais comuns: cansaço, tonteira, falta de ar e desmaios. O aparelho percebe esta falha e emite impulsos elétricos que irão permitir uma adequada contração do músculo cardíaco. O marcapasso possui um sistema circuito eletrônico, uma bateria e eletrodos que ficam fixados a parede dos átrios e ventrículos.

O cardioversor-desfibrilador é semelhante ao marcapasso convencional, com a capacidade adicional de liberar um choque e tratar arritmias potencialmente graves e fatais e, desta forma, prevenir a morte súbita.

O marcapasso ressinchronizador, biventricular ou multi-sítio está indicado para o tratamento de formas avançadas de insuficiência cardíaca, visando alívio dos sintomas de falta de ar e cansaço e uma melhora da qualidade de vida. Nesta modalidade, um fio-eletrodo é posicionado no ventrículo direito, um no átrio direito e outro no ventrículo esquerdo, a fim de ressinchronizar o batimento cardíaco e, desta forma, melhorar a função cardíaca.

O implante do dispositivo é geralmente simples e seguro e a duração é em torno de 1 a 2 horas. A cirurgia é realizada sob anestesia geral, a fim de evitar a dor e o desconforto, garantindo segurança durante o procedimento. Normalmente, o dispositivo é implantado no lado esquerdo no tórax, logo abaixo da clavícula. Uma incisão de aproximadamente 2-3 cm é feita na pele e uma bolsa entre a pele o músculo é confeccionada para abrigar o gerador, que fica sub-cutâneo, na maioria dos casos. Com o auxílio dos Raios-X, faz-se de uma a três punções da veia axilar a fim de introduzir os eletrodos até o coração. Os mesmos são então fixados e realizados testes para verificar os parâmetros per-operatórios mais adequados.

RISCOS E COMPLICAÇÕES RELACIONADAS: a taxa descrita de complicações relacionadas ao procedimento é baixa, mas são elas:

1. Pneumo/ hemotórax: complicação diretamente relacionada ao procedimento. Ocorre pela punção venosa e trata-se de um acúmulo de ar ou sangue no espaço pleural (ao redor do pulmão). É necessário a inserção de um dreno no tórax para resolver esta condição.
2. Tamponamento cardíaco: trata-se de acúmulo de sangue ao redor do coração (pericárdio) que pode levar a colapso cardíaco. É necessário a inserção de um pequeno dreno para retirada do sangue. Apesar de rara, ocorre pela manipulação dos cateteres com perfuração da parede cardíaca.
3. Infeção relacionada ao marcapasso: a taxa descrita na literatura varia de 0,5 a 2,2%. Pode ocorrer infecção da loja, com saída de secreção purulenta, até infecção de uma das valvas cardíacas (endocardite). O tratamento consiste na retirada de todos os componentes do marcapasso (extração) e uso de antibióticos.

#### AUTORIZAÇÃO

Autorizo o procedimento proposto, e seus benefícios, riscos e complicações potenciais me foram claramente explicadas. Tive a oportunidade de fazer questionamentos, que me foram prontamente esclarecidas. Entendo que não exista garantia absoluta sobre os resultados a serem obtidos.

Confirmo que recebi explicações, li, compreendi e concordo com os itens acima referidos e que me foi dada a oportunidade para anular qualquer espaço em branco, parágrafos ou palavras com os quais não concordasse. Compreendi que a qualquer momento e, sem necessidade de dar explicações, poderei revogar este consentimento, antes que o procedimento se realize.

Sobrenome e primeiro nome do voluntário ou paciente \_\_\_\_\_

Assinatura do paciente \_\_\_\_\_ Data \_\_/\_\_/\_\_

Assinatura do médico responsável \_\_\_\_\_ Data \_\_/\_\_/\_\_

## APÊNDICE B - Desenvolvimento e criação da calculadora de risco

Quadro - Desenvolvimento e criação da calculadora de risco

	<b>OR</b>	<b>Lower 95% CI</b>	<b>Upper 95% CI</b>	<b>Valor de P</b>
Disfunção renal	5,12	1,63	16,1	0,005
DPOC	5,37	1,43	20,1	0,013
FA	2,54	1,02	6,32	0,046
DSFVE > 55 mm	2,83	1,1	7,27	0,031
<b>Score 1 – Utilizando os valores dos Odds Ratio arredondados</b>				
Disfunção renal	<b>5</b>			
DPOC	<b>5</b>			
FA	<b>3</b>			
DSFVE > 55 mm	<b>3</b>			
<b>Total</b>	<b>16</b>			
<b>Score 2 – Reparametrizando os Odds Ratio para no máximo 10 pontos</b>				
Disfunção renal	<b>3</b>			
DPOC	<b>3</b>			
FA	<b>2</b>			
DSFVE > 55 mm	<b>2</b>			
<b>Total</b>	<b>10</b>			

Legenda: doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); fibrilação atrial (FA); diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE).

Fonte: O autor, 2020.

## APÊNDICE C - Publicação do artigo: *Clinical outcomes and mortality in old and very old patients undergoing cardiac resynchronization therapy*

Submetido a PLOS ONE em 1º/8/2019, aceito em 7/11/2019 e publicado em 2/12/2019.



### RESEARCH ARTICLE

## Clinical outcomes and mortality in old and very old patients undergoing cardiac resynchronization therapy

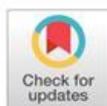
Luiz Eduardo Montenegro Camanho<sup>1,2☯\*</sup>, Eduardo Benchimol Saad<sup>2☯</sup>, Charles Slater<sup>2‡</sup>, Luiz Antonio Oliveira Inacio Junior<sup>2‡</sup>, Gustavo Vignoli<sup>2‡</sup>, Lucas Carvalho Dias<sup>2‡</sup>, Pedro Pimenta de Mello Spinetti<sup>1‡</sup>, Ricardo Mourilhe-Rocha<sup>1,2☯</sup>

**1** Serviço e Disciplina de Cardiologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, **2** Serviço de Cardiologia e Arritmia Invasiva, Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, Brasil

☯ These authors contributed equally to this work.

‡ These authors also contributed equally to this work.

\* [lecamanho@globo.com](mailto:lecamanho@globo.com)



### OPEN ACCESS

**Citation:** Montenegro Camanho LE, Benchimol Saad E, Slater C, Oliveira Inacio Junior LA, Vignoli G, Carvalho Dias L, et al. (2019) Clinical outcomes and mortality in old and very old patients undergoing cardiac resynchronization therapy. PLOS ONE 14(12): e0225612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225612>

**Editor:** Giuseppe Coppola, University Hospital "Paolo Giaccone", ITALY

**Received:** August 1, 2019

**Accepted:** November 7, 2019

**Published:** December 2, 2019

**Peer Review History:** PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225612>

**Copyright:** © 2019 Montenegro Camanho et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the manuscript (Results section).

### Abstract

#### Aim

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a valid therapeutic option for patients with heart failure (HF). However, the elderly population was not well represented in the guidelines. The primary end point was to evaluate the impact of advanced age on clinical response and cardiovascular and total mortality of patients undergoing CRT. The secondary end point was to assess the rate of acute complications related to the procedure.

#### Methods and results

A total of 249 consecutive patients with HF and optimized treatment, QRS  $\geq$  120 ms, ejection fraction (EF)  $\leq$  35% and functional class (FC) III/IV (NYHA) underwent CRT and divided into 3 groups: Group I— $<$  65 years—88/ 249 (35%); Group II— 65 to 75 years (old)—72/ 249 (29%); Group III— $\geq$  75 years (very old)— 89/ 249 (36%). The improvement in FC and increase in EF ( $>$ 10%) and/ or decrease in the left ventricular end systolic diameter (LVESD)  $>$ 15% were the criteria of responsiveness. The favorable clinical response ( $p = ns$ ) and cardiovascular mortality ( $p = 0.737$ ) was similar in the 3 groups. In the group of very old patients, a significant increase in total mortality was observed ( $p = 0.03$ ). The rate of acute complications related to the procedure did not differ between the groups ( $p = ns$ ).

#### Conclusion

The response to CRT and cardiovascular mortality were not affected by the advanced age and should not be an exclusion factor of this therapy. The procedure has been shown to be safe in elderly patients due to low rate of acute complications.

**Funding:** The authors received no specific funding for this work.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

## Introduction

Advanced HF is a condition with a progressively increasing prevalence worldwide. It is estimated that the prevalence of this condition will increase by 46% between 2010 and 2030, probably related to increased life expectancy [1,2]. Advanced age is an important risk factor for HF, which is one of the main causes of hospital admission in the elderly. Approximately 2% of all adults in developed countries have HF. Most of them are aged > 70 years, and it is estimated that half of this population present HF with ejection fraction (EF) <50% [3]. The 1-year mortality of patients hospitalized for HF is around 20% and, in those aged >75 years, it reaches 40% despite optimized pharmacological therapy [4,5]. Cardiac resynchronization therapy has demonstrated a beneficial impact on the symptomatology and quality of life, as well as in reducing complications and mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction and advanced functional class (FC) [6–8]. However, the elderly population is not included in the majority of current clinical trials and guidelines, in which the mean age is generally <70 years [6–9]. In the guidelines, there is no upper limit for the age of patients eligible to receive an implantable CRT device or an implantable cardioverter defibrillator (ICD); however, placement of such devices are recommended to be avoided in elderly and frail patients, and in those with a life expectancy of <1 year. The reasons of this recommendation include the frequently associated comorbidities, risk of complications related to an invasive procedure, and difficulty of access to specialized services in patients with HF [10].

## Methods

### Patient selection

The study population originally included 249 consecutive patients with advanced HF and successfully implanted with a biventricular pacing device (CRT-P) with or without an ICD (CRT-D). Enrollment started in March 2006 and ended in June 2015 and data were recruited from June to December 2018. The study was conducted in early 2019. The inclusion criteria were advanced HF with optimized pharmacological therapy, EF ≤35%, QRS ≥120 ms, and New York Heart Association (NYHA) FC III/IV. The exclusion criteria were severe clinical disease with a life expectancy of <1 year and symptomatic bradyarrhythmia with a narrow QRS complex. Optimized pharmacological therapy included, whenever possible, the following drugs: beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs), aldosterone antagonists, and hydralazine and nitrate (for those with contraindication to ACEIs or ARBs). The use of diuretics or digoxin was dependent on the clinical profile of each patient.

The patients were divided into 3 groups: group I—age < 65 years, 88/249 (35%); group II—age 65–75 years (old), 72/249 (29%); and group III—age ≥ 75 years (very old), 89/249 (36%). Clinical evaluation and transthoracic echocardiography were performed 3 months after the implantation to assess the responsiveness of the patients. At every 6 months follow-up visit, device interrogation was performed, which included evaluation of the system and lead information (thresholds, amplitude, and impedance). CRT-D was the prosthesis used in 75% of the patients, comprising 69/88 patients (78%) from group I, 55/72 patients (76%) from group II, and 65/89 patients (73%) from group III.

The CRT response criteria were the improvement of FC and increase in EF (>10%) and/or decrease in left ventricular end-systolic diameter (LVESD) >15%. The mean follow-up time was 38.9 months.

The primary endpoint of the study was to evaluate the clinical response and cardiovascular and total mortality in the 3 groups of patients who underwent CRT. Cardiovascular mortality

was characterized as death secondary to ischemic or hemorrhagic stroke, acute myocardial infarction, sudden death, or pump failure (cardiogenic shock). The secondary endpoint of the study was to define the rate of acute and procedural complications in the 3 groups. The occurrence of pneumothorax, cardiac tamponade, or lead dislodgment was defined as an acute complication.

The present study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and all patients signed the informed consent form before undergoing the procedure. The authors did not have access to information that could identify individual participants during or after data collection.

### Electrocardiography

A 12-lead electrocardiography with N pattern (10 mm/mV) and a velocity of 25 mm/s was performed before the procedure and at each follow-up visit. The presence of sinus rhythm or atrial fibrillation was evaluated. In the group with atrial fibrillation, it was decided whether or not ablation of the atrioventricular (AV) node was needed to maintain biventricular stimulation. The duration of QRS in milliseconds and its morphology were also evaluated to characterize the presence of left bundle branch block, right bundle branch block, or other interventricular conduction disturbances.

### Echocardiography

Echocardiographic evaluations were performed before and at 3, 6, and 12 months after device implantation. In patients with prolonged follow-up, at least 1 annual echocardiographic examination was performed. The examination was performed with the patient at rest in the left lateral decubitus position. Images of the 2-dimensional echocardiogram with continuous and color Doppler were obtained.

The EF of the left ventricle was estimated using the Simpson method. The final systolic and diastolic diameters of the left ventricle were measured in millimeters. The degree of mitral regurgitation was considered severe when the following criteria were met: regurgitant area  $>40\%$  of the left atrium area ( $\text{cm}^2$ ), regurgitant volume  $\geq 60$  mL/beat, regurgitant orifice area  $\geq 0.4$   $\text{cm}^2$ , and regurgitant fraction  $\geq 50\%$ .

### Cardiac resynchronization therapy device implantation

All patients were implanted with a biventricular pacemaker (CRT-P or CRT-D from Biotronik [Berlin, Germany], Boston Scientific [Marlborough, MA, USA], Medtronic [Minneapolis, MN, USA], and St Jude Medical [Saint Paul, MN, USA]). Venous access was obtained through puncture and/or dissection of the axillary vein, in a total of 3 accesses. In the last 36 cases, the axillary vein puncture was guided with ultrasound.

The right atrium and right ventricle were stimulated by positioning standard leads in the right atrial appendage and right ventricular septum, respectively.

A combined device (CRT plus internal defibrillator) was implanted in 189 patients (75%). Device implantation was successful in all cases, with a low occurrence of major complications.

The standard settings included an AV delay of 120 ms (paced) and 100 ms (sensed), DDD or DDDR mode (VVI or VVIR if permanent atrial fibrillation was present), a lower pacing rate of 60 bpm, and an upper pacing rate of 130 bpm. The AV interval and VV intervals were adjusted for optimal diastolic filling and left ventricular outflow assessment with Doppler echocardiography.

### Statistical analysis

The collected data were descriptively analyzed for each age group and for the total sample. The means, medians, standard deviations, and interquartile ranges were calculated for numerical variables. For categorical variables, the counts and percentages of the responses were calculated.

To verify the association of some clinical markers with the analyzed groups, we employed techniques of inferential statistics through hypothesis tests. We used the chi-square test, Fisher's exact test, t-test, Mann-Whitney test, 1-factor analysis of variance, and Kruskal-Wallis test according to the necessary assumptions.

To meet the main objective of the study, we also verified whether there were multiple factors associated with the CRT response of the patients. For this analysis, logistic regression was performed with a stepwise methodology for the selection of variables.

The confidence level of the inferential analyses was 95%, and the statistical software used was R version 3.5.1. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

## Results

### Study population and baseline characteristics

Of the overall population (249 consecutive patients), 170 (68.5%) were men. The mean age of the patients was 69.1 years. HF was mainly due to ischemic cardiomyopathy (130 patients, 52.2%) with a mean EF of 29% (24–32%) in the whole population. A total of 230 patients (92.4%) had NYHA FC III at the time of implantation. Left bundle branch block was found in 228 patients (95.5%). The baseline characteristics of the study population, also divided by subgroups, are summarized in Table 1. The study subgroups were composed of 88 (35%) non-elderly patients (age <65 years), 72 (29%) old patients (age between 65 and 75 years), and 89 (36%) very old patients (age >75 years). The CRT responsiveness and cardiovascular and total mortality were analyzed, in addition to evaluating the rate of acute complications related to the procedure.

### Primary endpoint: cardiac resynchronization therapy response and mortality

The response to CRT was not directly affected by advanced age. When the response based on FC improvement was analyzed, the observed rate in the 3 groups was 81.8%, 94.4%, and 91%, respectively (mean, 89%). However, when using the criterion of FC improvement and at least 1 echocardiographic criterion, the observed response rate was 52.3%, 56.9%, and 68.5%, respectively (mean, 59.2%). The cardiovascular mortality rate was also not affected by advanced age (S1 Fig), with no statistical difference among the 3 groups ( $p = 0.737$ ). Only the total mortality (S2 Fig) was higher in the group of patients aged >75 years (very old;  $p = 0.03$ ). In this group (>75 years), ischemic etiology, defined as previous myocardial infarction, PTCA, myocardial revascularization or severe coronary obstructive disease, was observed in 53.9%. No clinical differences and outcomes were observed between ischemic and non-ischemic very old patients.

CRT-D was the prosthesis used in 75% of the patients approximately. When survival curves were analyzed according to the type of prosthesis, it was observed that CRT-p or CRT-d were not predictors of cardiovascular or total mortality, with similar survival rates.

The LBBB occurred in 93%, 94% and 98%, respectively, in the three groups. In 12/ 249 pt (4.8%) was observed right bundle branch block (RBBB), 6 in group I, 2 in group II and 4 in

**Table 1. General characteristics of the whole population.**

	Grupo I (<65 y)	Grupo II (65–75 y)	Grupo III (> 75 y)	p
Age (years)	54.9 ± 9.4	70.5 ± 3.1	82.1 ± 4.3	<0.001
Male sex (n,%)	59 (67.8)	49 (68.1)	62 (69.7)	0.96
CKD (n,%)	2 (2.5)	6 (8.8)	15 (18.1)	0.004
Diabetes mellitus (n,%)	27 (31.8)	32 (44.4)	35 (40.2)	0.245
Atrial fibrillation (n,%)	24 (27.3)	12 (16.7)	27 (30.3)	0.122
COPD (n,%)	3 (3.5)	4 (5.6)	7 (8.0)	0.443
Hypertension (n,%)	54 (63.5)	64 (88.9)	74 (84.1)	< 0.001
Syncope (n,%)	5 (5.9)	7 (9.9)	4 (4.5)	0.385
Functional class III (n,%)	80 (90.9)	66 (91.7)	84 (94.4)	0.661
Ischemic etiology (n,%)	35 (39.8)	47 (65.3)	48 (53.9)	0.005
LBBB (n,%)	82 (93%)	68 (94%)	88 (98%)	0.024
Ejection fraction (%)	27 (21.7–31.2)	28 (24–31)	30 (26–32)	0.014
LVESD (mm)	59 (52.2–63)	55 (49–61)	52 (49–59)	< 0.001
LVEDD (mm)	73.35 ± 8.12	70.85 ± 5.97	67.44 ± 7.54	< 0.001
QRS width (ms)	160 (152–180)	160 (160–180)	160 (160–180)	0.323
Severe MR (n,%)	19 (21.8)	7 (10.3)	6 (7.1)	0.013

Continuous variables are expressed as mean, standard deviation and median. Categorical variables are expressed as total number (%). CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LBBB, left bundle branch block; LVESD, left ventricular end systolic diameter; LVEDD, left ventricular end diastolic diameter; Severe MR, severe mitral regurgitation.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225612.t001>

group III. The QRS width average was 167 ms. Except one patient in group I, all RBBB pt were responders to CRT.

### Secondary endpoint: acute complications related to the procedure

Acute and procedural complications were those that occurred within the first 24 h, including pneumothorax, cardiac tamponade, and lead dislodgment (Table 2). No statistical differences were observed in any of the variables among the 3 groups (p = ns), demonstrating the safety of the procedure even in very old patients.

### Discussion

In the present study, patients who underwent CRT-P or CRT-D implantation were divided into 3 groups according to age: <65 years, between 65 and 75 years, and >75 years, therefore including a population of old and very old patients. For the primary endpoint, the CRT response (based on FC improvement and at least 1 echocardiographic criterion) and cardiovascular mortality were not affected by advanced age. There was a statistically significant increase in total mortality in the very old patient group, which is an expected outcome in an age group with increased prevalence of other morbid clinical conditions.

**Table 2. Acute complications related to the procedure.**

	Group I	Group II	Group III
Pneumotorax	3 (3.4%)	2 (2.7%)	2 (2.2%)
Cardiac tamponade	1 (1.1%)	0	0
Lead dislodgment	3 (3.4%)	2 (2.7%)	3 (3.3%)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225612.t002>

Advanced HF is a serious public health problem, especially in developed countries and with a progressively older population. In persons >65 years old, HF is the cause of hospital admission in 20% of the cases and patients >80 years old are 20 times more likely to be admitted for HF than patients aged 36–64 years [11]. The mortality from HF in this age range is also higher, independent of optimized pharmacological therapy [12].

The vast majority of trials and medical guidelines for CRT do not include the elderly population. The mean age of patients enrolled in the CARE-HF, MIRACLE, MIRACLE-ICD, COMPANION, MADIT-CRT, and RAFT studies ranged from 63.9 to 67 years [7,8,13–16]. In the CARE-HF study [7], only 6.1% of the patients were >80 years old. Previous small studies in CRT recipients  $\geq 80$  and <80 years old demonstrated similar clinical outcomes regardless of age range [17,18].

Bleeker *et al* was the first to describe the results of CRT in 170 consecutive patients who were divided into 2 groups according to age:  $\geq 70$  and <70 years. The clinical and echocardiographic improvements at 6 months and the survival at 2 years were similar between the 2 groups [19]. However, the pharmacological therapy and rate of hospitalization due to HF were not described in this study. Another smaller study compared 36 patients aged  $\geq 65$  years and 51 patients aged <65 years undergoing CRT. The reverse remodeling rate was similar between the 2 groups at the end of 6 months [20].

In 2013, Verbrugge *et al* described 220 consecutive patients who underwent CRT and were divided into 3 groups according to age: <70 years, 70–79 years, and  $\geq 80$  years. Although it was a retrospective analysis and there was a significantly shorter QRS duration in the population of patients aged <70 years, the reverse remodeling rate and improvement of functional capacity were similar among the 3 groups despite the advanced age of the population. Similarly, the total mortality and hospitalization rates were not affected by age [21].

Höke *et al* evaluated the response to CRT, adverse events, and long-term results of CRT in elderly patients. A total of 798 patients were divided into 2 groups according to age:  $\geq 75$  years (208 patients) and <75 years (590 patients). The efficacy of CRT and the incidence of prosthesis-related complications were similar between the 2 groups. However, after 4 years of follow-up, the survival of elderly patients was lower, although owing to non-cardiac causes. Diabetes mellitus, chronic kidney disease, and worse performance in the 6-min walk test were independent factors of total mortality in the population aged >75 years [22]. Similarly, Kowalik *et al* recently described the clinical factors associated with the long-term survival of 223 patients undergoing CRT and aged >70 years. In the population with advanced age (>70 years), the only independent factor of worse prognosis was renal failure, with no negative impact according to the age group [23].

Our results are in agreement with the findings in the literature, in which an increase in total and non-cardiovascular mortality was observed in the population of very old patients (age >75 years). Similarly, the response to CRT was also not affected by advanced age (old and very old) in our study.

Although CRT has been a well-established method in medicine for >20 years, there is still no consensus about the definition of “response” and “no response” in relation to this therapy. Several ways of measuring treatment response are commonly used in clinical trials, including assessment of functional criteria (FC and quality of life), hard outcomes (total mortality and hospitalization due to HF), echocardiographic parameters of reverse remodeling, and clinical composite outcomes. The non-response rate tends to be lower when using only the functional evaluation criterion (functional class). Although comparative studies do not demonstrate a direct correlation between clinical response and echocardiographic response, when a reverse remodeling criterion is associated with CRT assessment, the non-response rate was described to range from 35% to 40% [24,25]. Our results reflect this situation and the need for a more

definitive classification of the problem, as when using only the FC, the response rate to CRT in the 3 groups was 82.8%, 94.9%, and 91%, respectively. When an echocardiographic reverse remodeling criterion was included, the response rate was 52.3%, 56.9%, and 68.5%, respectively.

Although there are >3500 scientific publications on ICD/CRT device implantation in patients aged >65 years, there are around 20 publications about the safety of the procedure in patients aged >75 years [26,27]. Of these, only 5 studies evaluated safety and complications directly related to the procedure (in 4 studies, the authors used the limit of 80 years to define advanced age; in the other study, the age limit was 75 years). In these studies, there was no statistically significant difference between general adverse events and procedure-related events among young and elderly patients [10,18,21,22,28]. Only the study by Olechowski *et al*, in which 439 patients (aged  $\geq 80$  and <80 years) who underwent CRT were analyzed, concluded that the procedure is feasible and safe in very old patients with multiple comorbidities. However, there was a significantly higher occurrence of pneumothorax in patients  $\geq 80$  years [10].

The use of ultrasound-guided axillary or cephalic vein access has been increasingly established as a safe and effective technique related to lower rates of acute complications [29,30].

Our results are important in describing acute complications related to CRT, considering the scarcity of data in the current literature. The occurrence of pneumothorax, cardiac tamponade, and lead dislodgment was low, and there was no statistical difference among the groups. It is worth mentioning that in the last 36 cases of this series, vascular access was obtained through ultrasound-guided axillary vein puncture.

The present study has several limitations, including its observational, non-randomized retrospective nature and lack of a link to any other clinical trial. Because it is a retrospective study with a period of observation of almost 10 years, we did not have exact access to the pharmacological therapy used, which could have influenced the results.

The echocardiographic evaluation was not performed by the same observer, which might have influenced the outcome and consequently the clinical response to CRT. Finally, because the sample is relatively small and from a single service, the findings should be cautiously interpreted. Larger randomized studies are needed to confirm our data.

In conclusion, our study demonstrated that old and very old patients should not be excluded from the indication of CRT owing to their advanced age. The clinical outcomes, cardiovascular mortality, and acute complications are similar among young and elderly patients. Therefore, CRT is an effective and safe procedure in this age group.

## Supporting information

**S1 Fig. Cardiovascular survival in the 3 groups.**

(PDF)

**S2 Fig. Total survival in the 3 groups.**

(PDF)

## Author Contributions

**Conceptualization:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Eduardo Benchimol Saad, Charles Slater, Luiz Antonio Oliveira Inacio Junior, Gustavo Vignoli, Lucas Carvalho Dias, Ricardo Mourilhe-Rocha.

**Data curation:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Eduardo Benchimol Saad, Luiz Antonio Oliveira Inacio Junior, Gustavo Vignoli, Lucas Carvalho Dias, Pedro Pimenta de Mello Spineti, Ricardo Mourilhe-Rocha.

**Formal analysis:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Eduardo Benchimol Saad, Charles Slater, Luiz Antonio Oliveira Inacio Junior, Gustavo Vignoli, Lucas Carvalho Dias, Ricardo Mourilhe-Rocha.

**Investigation:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Eduardo Benchimol Saad, Charles Slater, Luiz Antonio Oliveira Inacio Junior, Gustavo Vignoli, Lucas Carvalho Dias, Pedro Pimenta de Mello Spinetti, Ricardo Mourilhe-Rocha.

**Methodology:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Eduardo Benchimol Saad, Charles Slater, Luiz Antonio Oliveira Inacio Junior, Gustavo Vignoli, Lucas Carvalho Dias, Pedro Pimenta de Mello Spinetti, Ricardo Mourilhe-Rocha.

**Project administration:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Eduardo Benchimol Saad, Charles Slater.

**Resources:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Luiz Antonio Oliveira Inacio Junior, Lucas Carvalho Dias, Ricardo Mourilhe-Rocha.

**Software:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Lucas Carvalho Dias, Pedro Pimenta de Mello Spinetti.

**Supervision:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Eduardo Benchimol Saad, Ricardo Mourilhe-Rocha.

**Validation:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Eduardo Benchimol Saad, Luiz Antonio Oliveira Inacio Junior, Gustavo Vignoli, Pedro Pimenta de Mello Spinetti, Ricardo Mourilhe-Rocha.

**Visualization:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Eduardo Benchimol Saad, Charles Slater, Ricardo Mourilhe-Rocha.

**Writing – original draft:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Eduardo Benchimol Saad, Lucas Carvalho Dias, Pedro Pimenta de Mello Spinetti, Ricardo Mourilhe-Rocha.

**Writing – review & editing:** Luiz Eduardo Montenegro Camanho, Pedro Pimenta de Mello Spinetti, Ricardo Mourilhe-Rocha.

## References

1. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. BREATHE IE. I Brazilian Registry of Heart Failure—Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2015 Jun; 104:433–442. <https://doi.org/10.5935/abc.20150031> PMID: 26131698
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al, on behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013 May; 6:606–619. <https://doi.org/10.1161/HHF.0b013e318291329a> PMID: 23616602
3. Van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014 Jul; 16:772–777. <https://doi.org/10.1002/ejhf.110> PMID: 24863953
4. Cleland JG, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ. The national heart failure audit for England and Wales 2008–2009. *Heart* 2011 Jun; 97:876–886. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.209171> PMID: 21173198
5. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010 Mar; 12:239–248. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq002> PMID: 20156940

6. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. 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 Mar; 344:873–880. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103223441202> PMID: 11259720
7. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al, for the 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 Apr; 352:1539–1549. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496> PMID: 15753115
8. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al, for the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002 Jun; 346:1845–1853. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013168> PMID: 12063368
9. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jul; 40:111–118. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01932-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01932-0) PMID: 12103264
10. Olechowski B, Sands R, Zachariah D, Andrews NP, Balasubramaniam R, Sopher M, et al. Is cardiac resynchronization therapy feasible, safe and beneficial in the very elderly? *J Geriatr Cardiol* 2015 Sep; 12:497–501. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2015.05.003> PMID: 26512240
11. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003 May; 348:2007–2018. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021498> PMID: 12748317
12. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003 Nov; 290:2581–2587. <https://doi.org/10.1001/jama.290.19.2581> PMID: 14625335
13. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al, Investigators MIRACLE ICD. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003 May; 289:2685–2694. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2685> PMID: 12771115
14. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al, for the 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 May; 350:2140–215. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423> PMID: 15152059
15. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al, for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009 Oct; 361:1329–1338. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431> PMID: 19723701
16. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al, for the Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010 Dec; 363:2385–2395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009540> PMID: 21073365
17. Foley PW, Challil S, Khadjooi K, Smith RE, Frenneaux MP, Leyva F. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in octogenarians: a comparative study with a younger population. *Europace* 2008 Nov; 10:1302–1307. <https://doi.org/10.1093/europace/eun263> PMID: 18827063
18. Achilli A, Turreni F, Gasparini M, Lunati M, Sassara M, Santini M, et al. Efficacy of cardiac resynchronization therapy in very old patients: the Insync/Insync ICD Italian Registry. *Europace* 2007 Sep; 9:732–738. <https://doi.org/10.1093/europace/eum143> PMID: 17636304
19. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, et al. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients <70 versus ≥ 70 years of age. *Am J Cardiol* 2005 Aug; 96:420–422. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.091> PMID: 16054473
20. António N, Lourenço C, Teixeira R, Saraiva F, Coelho L, Ventura M, et al. Cardiac resynchronization therapy is effective even in elderly patients with comorbidities. *J Interv Card Electrophysiol* 2010 Jan; 27:61–68. <https://doi.org/10.1007/s10840-009-9449-9> PMID: 19937373
21. Verbrugge FH, Dupont M, De Vusser P, Rivero-Ayerza M, Van Herendael H, Verammen J, et al. Response to cardiac resynchronization therapy in elderly patients (≥ 70 years) and octogenarians. *Eur J Heart Fail* 2013 Feb; 15:203–210. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs151> PMID: 23002114
22. Höke U, Putter H, Van Der Velde ET, Schalij MJ, Delgado V, Bax JJ, et al. Left ventricular reverse remodeling, device-related adverse events, and long-term outcome after cardiac resynchronization therapy in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014 May; 7:437–444. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000821> PMID: 24823954
23. Kowalik I, Ciszewski J, Dąbrowski R, Maciag A, Syska P, Gepner K, et al. Clinical factors affecting long term survival in patients with systolic heart failure and cardiac resynchronization therapy in advanced age. *Pol Merkur Lekarski* 2018 Dec; 45:220–225. PMID: 30693906

24. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J* 2017 May; 38:1463–1472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw270> PMID: 27371720
25. Carità P, Corrado E, Pontone G, Curnis A, Bontempi L, Novo G et al. Non-responders to cardiac resynchronization therapy: Insights from multimodality imaging and electrocardiography. A brief review. *International Journal of Cardiology*, 225,402–407. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.037> PMID: 27776243
26. Vetta F, Vetta G, Bracchitta S, Mignano M, Mattatelli A. Cardiac resynchronization therapy in the elderly. How much is it safe and beneficial? *Monaldi Arch Chest Dis* 2019 Mar; 89:41–43.
27. Adelstein EC, Liu J, Jain S, Schwartzman D, Althouse AD, Wang NC, et al. Clinical Outcomes in cardiac resynchronization therapy-defibrillator recipients 80 years of age and older. *Europace*, 18(3), 420–427. <https://doi.org/10.1093/europace/euv222> PMID: 26487669
28. Killu AM, Wu JH, Friedman PA, Shen WK, Webster TL, Brooke KL, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in the elderly. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013 Jun; 36:664–672. <https://doi.org/10.1111/pace.12048> PMID: 23252710
29. Esmaili A, Hassan J, Blenkhorn F, Mardigyan V. The Use of Ultrasound to Improve Axillary Vein Access and Minimize Complications during Pacemaker Implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016 May; 39:478–482. <https://doi.org/10.1111/pace.12833> PMID: 26880272
30. Migliore F, Curnis A, Bertaglia E. Axillary vein technique for pacemaker and implantable defibrillator leads implantation: a safe and alternative approach? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016 Apr; 17:309–313.

**APÊNDICE D** – *Predictive factors and long-term prognosis in super-responders to cardiac resynchronization therapy* - artigo submetido à *Clinical Research in Cardiology* em 20/07/2020

1

**Title: Predictive factors and long-term prognosis in super-responders to cardiac resynchronization therapy**

1st author<sup>\*1</sup>: Luiz Eduardo Montenegro Camanho

2nd author<sup>2</sup>: Eduardo Benchimol Saad

3rd author<sup>2</sup>: Lucas Carvalho Dias

4rd author<sup>2</sup>: Charles Slater

5rd author<sup>2</sup>: Luiz Antonio Oliveira Inacio Junior

6rd author<sup>2</sup>: Gustavo Vignoli dos Santos

7rd author<sup>1</sup>: Ricardo Mourilhe-Rocha

<sup>1</sup> **1st affiliation:** Universidade do Estado do Rio de Janeiro; Hospital Pró-Cardíaco

<sup>2</sup> **2nd affiliation:** Hospital Pró-Cardíaco

\* This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

\*Corresponding author information: Rua Real Grandeza 108-124, ZIP code: 22281-034, Rio de Janeiro, Brasil. Phone: 55 21 25358951, Cell Phone: 55 21 982723392. Email: [lecamanho@globo.com](mailto:lecamanho@globo.com)/ [lecamanho@gmail.com](mailto:lecamanho@gmail.com).

### **Predictive factors and long-term prognosis in super-responders to cardiac resynchronization therapy**

**Aim:** Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a well-established therapy for patients with advanced heart failure (HF). To describe the predictors associated with super response to CRT and long-term outcomes.

**Methods and results:** We included 249 consecutive patients with advanced HF undergoing CRT. All patients had medical therapy, QRS  $\geq 120$  ms, left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 35\%$ , and NYHA functional class (FC) III/IV. Forty-eight patients (19%) were defined as super-responders. The super response criteria used were improvement in LVEF  $\geq 45\%$  and/ or decrease in left ventricular end-systolic diameter (LVESD)  $\geq 30\%$  at six months after the device implantation. Multivariate analysis demonstrated that longer QRS duration ( $\geq 150$  ms) (OR 1.02, CI 1.0 - 1.04,  $p = 0.03$ ) and persistent right ventricular (RV) pacing (OR 5.47, CI 1.85 – 16.2,  $p = 0.002$ ) were predictive of super response in this population. The cardiovascular mortality was not affected, but significant reductions in all-cause mortality and HF hospitalization rates in super-responders were observed.

**Conclusion:** Super response is more likely in patients with longer QRS duration and those with persistent RV pacing. The super response was associated with excellent long-term prognosis and significant reductions in all-cause mortality and HF hospitalization rates.

**Keywords:** super response; super-responders; cardiac resynchronization therapy; right ventricular pacing; heart failure.

## Introduction

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a well-established therapy for advanced HF patients, wide QRS (>120 ms), and reduced LVEF (<35%) despite optimal medical therapy. Several clinical trials demonstrated improvement in symptoms and quality of life with a reduction in mortality and HF hospitalization [1, 2]. The CRT response may vary widely among patients, with 9 - 47% showing a super response to CRT (improvement of functional class with reverse remodeling and increase or even normalization of ejection fraction)[3, 4]. The high variability of benefit in responders patients is partially explained by the lack of a precise definition of response and super response [5]. When the reverse remodeling criterion is added to the functional class (FC) in response to CRT assessment, the non-response rate varies from 30% to 40% [6, 7]. Lunar et al. defined super-responders as those patients with LVEF either at least twice that of the previous measurement before CRT or  $\geq 45\%$  at 12 months post-implantation [8]. Another study used the decrease  $\geq 30\%$  in LVESD as a super response parameter to CRT. More recently, Ghani et al. [4] and Killu [5] classified super-responder patients based on post-CRT LVEF  $\geq 50\%$ . The improvement of LVEF is associated with reduced HF hospitalization, death, and cardioverter defibrillator (ICD) appropriate therapy [9]. It has been proved to be associated with favorable long-term follow-up and survival [10-13].

We, therefore, aimed to determine the pre-implant patient's characteristics associated with super response to CRT and to evaluate the long-term prognosis and all-cause and cardiovascular mortality rates.

## **Methods**

### **Patient selection**

This is a single-center, retrospective study that included 249 consecutive recipients of CRT-pacemakers (CRT-P) or CRT-defibrillators (CRT-D) from March 2006 to June 2015. The sample was analyzed in the end months of 2019. Indication for CRT was given according to the guidelines available at the time of implantation. All patients had advanced HF with optimized pharmacological therapy, LVEF  $\leq$ 35%, QRS duration  $\geq$ 120 ms, and New York Heart Association (NYHA) FC III/IV. The exclusion criteria were severe clinical disease with a life expectancy of  $<$  1-year, symptomatic bradyarrhythmia with a narrow QRS complex and recent myocardial infarction or cardiac surgery ( $<$  6 months). Optimized pharmacological therapy included, whenever possible, the following drugs: beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs), aldosterone antagonists, and hydralazine and nitrate (for those with contraindication to ACEIs or ARBs). The use of diuretics or digoxin was dependent on the clinical profile of each patient.

Written consent for the procedure and data collection was required. Clinical evaluation and transthoracic echocardiography were performed 3 and 6 months after the implantation to assess for response. Super response was evaluated at 6 months post-implantation.

Baseline characteristics included age, gender, etiology of HF, NYHA FC, electrocardiogram (ECG) analysis (QRS duration, left bundle branch block (LBBB), right bundle branch block (RBBB), atrial fibrillation and RV pacing), associated morbidities (hypertension, diabetes, chronic kidney disease (CKD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), syncope) and echocardiographic

parameters (LVEF, left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and severe mitral regurgitation). The mean follow-up time was 38.9 months.

Patients were considered to have significant coronary artery disease (CAD) if they had documentation of one or more of the following: greater than 50% coronary artery obstruction on coronary angiography, prior coronary bypass surgery, prior catheter coronary intervention, clinical history of myocardial infarction, evidence of segmental wall motion defect on echocardiogram, or fixed perfusion defect on nuclear imaging.

Cardiovascular mortality was characterized as death secondary to ischemic or hemorrhagic stroke, acute myocardial infarction, sudden death, or pump failure (cardiogenic shock).

The present study was conducted per the Declaration of Helsinki and all patients signed the informed consent form before undergoing the procedure. The authors did not have access to information that could identify individual participants during or after data collection.

#### **Electrocardiography**

12-lead electrocardiography was performed before the procedure and at each follow-up visit. The presence of sinus rhythm or atrial fibrillation was evaluated. In atrial fibrillation cases, it was decided whether ablation of the atrioventricular (AV) node was needed to maintain biventricular stimulation. The duration of QRS and its morphology also evaluated to characterize the presence of LBBB, RBBB, RV persistent pacing, or other interventricular conduction disturbances.

### **Echocardiography**

Echocardiographic evaluations were performed before and at 3, 6, and 12 months after device implantation. In patients with prolonged follow-up, at least one annual echocardiographic examination was required. Echocardiographic parameters recorded included LVEF (estimated using the Simpson method), LVESD and LVEDD (calculated using the Teichholz formula) and mitral valve regurgitation (MR). The degree of MR was considered severe when the following criteria was met: regurgitant area >40% of the left atrium area (cm<sup>2</sup>), regurgitant volume ≥60 mL/beat, regurgitant orifice area ≥0.4 cm<sup>2</sup>, and regurgitant fraction ≥50%. Intra or inter-ventricular dyssynchrony data was not routinely obtained during the study period.

### **Cardiac resynchronization therapy**

Cardiac resynchronization therapy (CRT-P or CRT-D) devices from all major manufactures (Biotronik [Berlin, Germany], Boston Scientific [Marlborough, MA, USA], Medtronic [Minneapolis, MN, USA], and St Jude Medical [Saint Paul, MN, USA]) were used. The selection for CRT-P or CRT-D therapy was determined according to guideline indications. Device implantation was performed under general anesthesia as standard clinical practice. Venous access was obtained through axillary vein puncture and dissection of the cephalic vein. In the last 36 cases, axillary vein puncture was guided by ultrasound imaging.

Atrial leads were placed preferably in the right atrial appendage. RV leads were mainly implanted at the right ventricular septum. Unipolar or bipolar LV leads were implanted in posterolateral/ lateral veins when feasible as dictated by diaphragmatic stimulation, pacing thresholds, and ease of access to vein

branches. Patients were hospitalized for 24h and sent home after pocket examination, ECG and chest x-ray were obtained.

CRT-D was implanted in 189 patients (75%). Basic device programming included a short AV delay (120 ms paced and 100 ms sensed), DDD or DDDR mode (VVI or VVIR if permanent atrial fibrillation was present), a lower pacing rate of 60 bpm, and an upper pacing rate of 130 bpm. The goal was to maintain a biventricular stimulation rate higher than 95%.

#### **Clinical follow-up**

The first follow-up evaluation was performed at 30 days, and clinical, electrocardiographic, and echocardiographic review was done usually at 3, 6, and 12 months; after which, at 6 months intervals. Device interrogation consisted of a thorough evaluation of the system and leads (thresholds, amplitudes, and impedances). Echo-guided AV interval and VV intervals were adjusted for optimal diastolic filling and left ventricular outflow assessment, respectively, only in non-responders.

#### **Statistical analysis**

The collected data were descriptively analyzed for each age group and the total sample. The means, medians, standard deviations, and interquartile ranges were calculated for numerical variables. For categorical variables, the counts and percentages of the responses were calculated.

To verify the association of some clinical markers with the analyzed groups, we employed techniques of inferential statistics through hypothesis tests. We used the chi-square test, Fisher's exact test, t-test, Mann-Whitney test, 1-

factor analysis of variance, and Kruskal-Wallis test according to the necessary assumptions.

To meet the main objective of the study, we also verified whether there were multiple factors associated with CRT response, for which logistic regression was performed with a stepwise methodology for the selection of variables.

The confidence level of the inferential analyses was 95%, and the statistical software used was R version 3.5.1. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

#### **Definition of response and super response**

The CRT response criteria were the improvement of FC and an increase in LVEF (>10%) and/ or decrease in LVESD >15% at three months after implantation. The super response was defined as improvement in LVEF  $\geq 45\%$  and/ or decrease in LVESD  $\geq 30\%$  at six months after device implantation.

#### **Definition of persistent RV pacing**

Persistent RV pacing was defined frequent RV stimulation (more than 40% of time) despite device programming to minimize pacing, given the results of the Dual-Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) trial, which has shown this to represent the best cut-off for predicting endpoints [14].

### **Results**

#### **Baseline characteristics**

170 patients (68.5%) were men. The mean age was 69.1 years and the mean LVEF was 29% (24–32%). HF was due to ischemic cardiomyopathy in 130

patients (52.2%). A total of 230 patients (92.4%) had NYHA FC III at the time of implantation. Left bundle branch block found in 228 patients (95.5%). Twenty-eight patients (11.2%) were non-responders, and 173 patients (69.6%) were responders. Super-responders consisted of 48 patients (19.2%). The baseline characteristics of the study population are summarized in Table 1.

#### **Predictors of super response**

On univariate analysis, the following variables predicted super response: nonischemic cardiomyopathy (OR 2.03, CI 1.064 – 3.893,  $p = 0.03$ ), longer QRS duration (OR 1.01, CI 1.0 - 1.036,  $p = 0.009$ ) and persistent RV pacing (OR 2.72, CI 1,15 – 6.65,  $p = 0.019$ ). On multivariate analysis, factors associated with super response were longer QRS duration (OR 1.02, CI 1.0 - 1.04,  $p = 0.03$ ) (Figure 1) and persistent RV pacing (OR 5.47, CI 1.85 – 16.2,  $p = 0.002$ ) (Table 2). Persistent RV pacing at baseline was associated with a 5-fold increase in the odds of a super response. There was a strong and linear correlation between QRS width and super response; for every 10 ms of increased duration of QRS, the chance of super response increases by 20%.

The median percent RV pacing was > 90%, as most patients had received a pacemaker due to complete heart block or after AV node ablation to control the ventricular response in permanent AF.

A significant increase in LVEF was observed in super-responders (Figure 2). The median increase in LVEF after implant was 82,76% ( $p < 0.001$ ).

#### **Super-response and long-term outcomes**

In Figure 3, the Kaplan-Meier total survival curve is depicted. Super response is strongly associated with improved total survival than in the responder's patients ( $p:0.03$ ). Similarly, a significant reduction in the HF

hospitalization rate can be noticed ( $p:0.001$ ) (Figure 4). Concerning cardiovascular survival, there was a clear benefit in the group of super responders, although it did not reach statistical significance ( $p:0.06$ ) (Figure 5).

## **Discussion**

### **Main findings**

In a cohort of 249 consecutive patients with advanced HF undergoing CRT, 19% (48 patients) were defined as super-responders, based on the following criteria: improvement in LVEF  $\geq 45\%$  and/ or decrease in left ventricular end-systolic diameter (LVESD)  $\geq 30\%$  six months after the device implantation. On univariate analysis, the following variables were associated with super response: nonischemic cardiomyopathy, longer QRS duration, and chronic RV pacing. Multivariate analysis demonstrated that longer QRS duration ( $\geq 150$  ms) and persistent RV pacing were related to super response in this population, with excellent long-term prognosis and a significant reduction in all-cause mortality and HF hospitalization rate.

Blanc et al. were the first to report a case series of five (17%) of 29 patients with nonischemic cardiomyopathy who experienced LVEF normalization and significant clinical improvement after CRT; LVEF improved from  $19 \pm 6\%$  to  $55 \pm 3\%$  at 12-month follow-up [15]. After this, Castellant et al. were among the first to use the term *hyperresponder* in 11 of 84 patients (13%) with dilated cardiomyopathy who experienced a drastic improvement in LVEF after CRT implantation (LVEF from  $25 \pm 8\%$  to  $60 \pm 6.5\%$  and mean follow-up was  $37 \pm 141$  months) [16].

### **Predictors of super-response to CRT**

In the present study, longer QRS, an electrical surrogate for dyssynchrony, was the first identified predictor of super response to CRT.

Manne *et al.* have proposed that some cardiomyopathies are primarily due to the left ventricular conduction delays precipitated by LBBB or right ventricular pacing. In this study, 909 patients with CRT implantation were analyzed, and 95 patients (10.4%) showed a super response to CRT (defined by LVEF  $\geq$  50%). The QRS pre-CRT was  $170.9 \pm 34.0$  ms (biventricular pacemaker) and  $166 \pm 25.3$  ms (biventricular ICD). The authors concluded that some CRT candidates have cardiomyopathy likely generated by the conduction abnormality that is reversible through biventricular pacing, and that normalization of LVEF by CRT improves survival to levels comparable to the general population [10].

Killu *et al.* also addressed this issue in 693 patients grouped as non-/modest-, moderate-, or super responders to CRT, defined as an absolute change in LVEF of  $\leq$  5%, 6-15%, and  $\geq$  15%, respectively. 112 pt (16%) were super responders, and the authors concluded that improvement in HF symptoms and survival after CRT is proportionate to the degree of improvement in LV systolic function. The related factors to super response were women, nonischemic cardiomyopathy, and lower pulmonary artery systolic pressure [5].

Ghani *et al.* described 347 patients with primary CRT-D indication. Fifty-six patients (16%) with LVEF  $\geq$  50% were classified as super-responders. The major adverse cardiac events (MACE; e.g., all-cause mortality or heart failure hospitalization, cardiac death, and appropriate ICD therapy) were analyzed. The average QRS duration was  $154 \pm 30$  ms, but it was longer in the super-responders  $165 \pm 32$  ms ( $p:0.009$ ). Female sex, non-ischemic etiology, higher



baseline LVEF, and wider QRS duration were independently associated with super response. The super response was related to excellent prognosis regarding survival and appropriate ICD therapy during long-term follow-up [4].

Among our 249 patients, the prevalence of super response was 19%, a prevalence similar to those reported in the majority of studies. The QRS duration demonstrated a linear correlation with super response. It is worth mentioning that almost all patients had an LBBB pattern, and it was not possible to evaluate this association in non-LBBB patients.

The main finding of this study is that super response is strongly associated with persistent RV pacing. Despite pacing-induced cardiomyopathy (PICM) being an entity known for many years, its predictive value to super response has been scarcely reported.

Yanagisawa *et al.* evaluated eight patients who underwent CRT implantation. The super response was defined by the relative reduction in left ventricular end-systolic volume  $\geq 30\%$  after six months of CRT. Twenty-nine patients (36%) were super-responders. The higher response to CRT was more likely in patients with consistent right ventricular pacing, lack of prior history of ventricular arrhythmia, and smaller left atrial diameter [17].

In 2019, Cho *et al.* evaluated 1418 consecutive pacemaker patients and investigated clinical features, predictors, and long-term prognosis of PICM. The prevalence of this condition was 14.1%, and the associated factors were LBBB at baseline ECG, wider paced QRS ( $> 155$  ms), and higher RV pacing ( $> 86\%$ ). Patients with PICM exhibited worse long-term clinical outcomes (approximately three-fold higher risk of all-cause death or HF admission) than non-PICM

patients, which was mainly driven by HF admission rather than all-cause mortality [18].

In our series of consecutive patients, the median percent RV pacing was > 90%. The diagnosis of PICM has not been precisely assessed in our population but is likely due to the high super responder rates in RV pace patients.

#### **Long term outcomes in the super-responders to CRT**

The super-responders demonstrated a clear and significant benefit in total survival curve, HF hospitalization rate, and cardiovascular survival, although the latter did not reach statistical significance (p:0.06).

Liang *et al.* evaluated the consequence of the cessation of biventricular pacing in super responders to CRT. Twenty-one super-responders were randomly assigned to ceased pacing (11 patients) group or continued pacing (10 patients). Both groups were compared at 3 and 6 months. LVEF was significantly reduced in super-responders to CRT 6 months after cessation of pacing, and the authors concluded that super-responders to CRT should receive continued and long-term pacing to preserve recovered LV function. Therefore, this study emphasizes the need to keep biventricular stimulation to maintain the long-term benefits [13].

In 2019, Naqvi et al. described a sub-study analysis of MADIT-CRT [19] in which they evaluated long-term all-cause mortality by CRT-D-induced LV reverse remodeling, stratified by LBBB, and assessed outcomes on long-term HF or death, and HF alone. They concluded that in mild HF, CRT-D patients with baseline LBBB morphology, a > 35% reduction of LVESV at one year was

associated with a significantly lower risk for long-term mortality, HF or death, and HF alone over six years compared with ICD alone. This study was the first of its kind to assess these associations using long-term follow-up in a very large cohort [20].

In our study, the survival curves and HF hospitalization rates were positively affected by CRT in an average 38.9 months follow-up time, similarly to what is reported in the medical literature.

#### **Atrial fibrillation and CRT**

Persistent or permanent atrial fibrillation was surprisingly detected in super-responders (n=15; 31.3%). However, there was no correlation between the occurrence of AF with previous tachycardiomyopathy or AV node ablation in this population. Similar findings (AF occurrence in 32% of super-responders) was described by Zecchin et al. Similarly, the authors were unable to establish a causal relationship [12].

#### **Conclusion**

In conclusion, our study demonstrated that a super response to CRT is more likely in patients with longer QRS duration and those with persistent RV pacing. Super response was associated with excellent long-term prognosis and a significant reduction in all-cause mortality and HF hospitalization rate.

#### **Study limitations**

The present study has several limitations, including its observational and non-randomized retrospective nature. Because the long period of observation (almost ten years), we did not have precise data on the pharmacological therapy used over time, which could have influenced the results.

The echocardiographic evaluation was not performed by the same observer, which might have influenced the analysis and consequently, the response to CRT. More extensive randomized studies are needed to confirm our data.

**Conflict of interest:** None declared.

#### **Supplemental Materials**

Online Video I

#### **References:**

- [1] Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361:1329-38.
- [2] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49.
- [3] Celebi O, Knaus T, Blaschke F, Habedank D, Dohner W, Nitardy A, et al. Extraordinarily favorable left ventricular reverse remodeling through long-term cardiac resynchronization: super-response to cardiac resynchronization. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:870-6.
- [4] Ghani A, Delnoy P, Adiyaman A, Ottervanger JP, Ramdat Misier AR, Smit JJJ, et al. Predictors and long-term outcome of super-responders to cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol.* 2017;40:292-9.

- [5] Killu AM, Grupper A, Friedman PA, Powell BD, Asirvatham SJ, Espinosa RE, et al. Predictors and outcomes of "super-response" to cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail.* 2014;20:379-86.
- [6] Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *European heart journal.* 2017;38:1463-72.
- [7] Camanho LEM, Saad EB, Slater C, Junior LAOI, Vignoli G, Dias LC, et al. Clinical outcomes and mortality in old and very old patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *PloS one.* 2019;14.
- [8] Garcia-Lunar I, Castro-Urda V, Toquero-Ramos J, Mingo-Santos S, Monivas-Palomero V, Daniela Mitroi C, et al. Ventricular arrhythmias in super-responders to cardiac resynchronization therapy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67:883-9.
- [9] Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:2366-73.
- [10] Manne M, Rickard J, Varma N, Chung MK, Tchou P. Normalization of left ventricular ejection fraction after cardiac resynchronization therapy also normalizes survival. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2013;36:970-7.
- [11] Frigerio M, Lunati M, Pasqualucci D, Vargiu S, Foti G, Pedretti S, et al. Left ventricular ejection fraction overcrossing 35% after one year of cardiac resynchronization therapy predicts long term survival and freedom from sudden

cardiac death: single center observational experience. *International journal of cardiology*. 2014;172:64-71.

[12] Zecchin M, Proclemer A, Magnani S, Vitali-Serdoz L, Facchin D, Muser D, et al. Long-term outcome of 'super-responder' patients to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2014;16:363-71.

[13] Liang Y, Wang Q, Zhang M, Wang J, Chen H, Yu Z, et al. Cessation of pacing in super-responders of cardiac resynchronization therapy: A randomized controlled trial. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018;29:1548-55.

[14] Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, O'Neill GP, Rothbart S, Martins JB, et al. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart rhythm*. 2005;2:830-4.

[15] Blanc J-J, Fatemi M, Bertault V, Baraket F, Etienne Y. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *EP Europace*. 2005;7:604-10.

[16] Castellant P, Fatemi M, Orhan E, Etienne Y, Blanc JJ. Patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and hyper-responders to cardiac resynchronization therapy: characteristics and long-term evolution. *Europace*. 2009;11:350-5.

[17] Yanagisawa S, Inden Y, Shimano M, Yoshida N, Fujita M, Ohguchi S, et al. Clinical Characteristics and Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy: A Combination of Predictive Factors. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2014;37:1553-64.

- [18] Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, Chun KJ, Park KM, On YK, et al. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:643-51.
- [19] Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by qrs morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial–Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123:1061-72.
- [20] Naqvi SY, Jawaid A, Vermilye K, Biering-Sorensen T, Goldenberg I, Zareba W, et al. Left Ventricular Reverse Remodeling in Cardiac Resynchronization Therapy and Long-Term Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:1001-10.

De **Editorial Office**   
Remetente [em.crcd.0.6cc13b.1634bf82@editorialmanager.com](mailto:em.crcd.0.6cc13b.1634bf82@editorialmanager.com)   
Para **Luiz Eduardo Montenegro Camanho**   
Data 20/07/2020 23:45

Dear Dr Montenegro Camanho,

Your submission entitled "Predictive factors and long-term prognosis in super-responders to cardiac resynchronization therapy" has been received by journal Clinical Research in Cardiology

The submission id is: CRC-D-20-00962  
Please refer to this number in any future correspondence.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/crcd/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Editorial Office  
Clinical Research in Cardiology

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on [www.springer.com/openchoice](http://www.springer.com/openchoice)). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to [www.springer.com/oafunding](http://www.springer.com/oafunding).

Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options.

## ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP/ HUPE



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Escore de predição de resposta à terapia de ressincronização cardíaca

**Pesquisador:** RICARDO MOURILHE ROCHA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 48094615.1.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.320.149

**Apresentação do Projeto:**

Continuação do Parecer: 1.217.834

**Objetivo da Pesquisa:**

Continuação do Parecer: 1.217.834

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Continuação do Parecer: 1.217.834

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Continuação do Parecer: 1.217.834

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Continuação do Parecer: 1.217.834

**Recomendações:****Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Foram atendidas as considerações do Parecer anterior.

O trabalho pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA", clicar na opção da ramificação (pequeno triângulo no entrocamento do

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



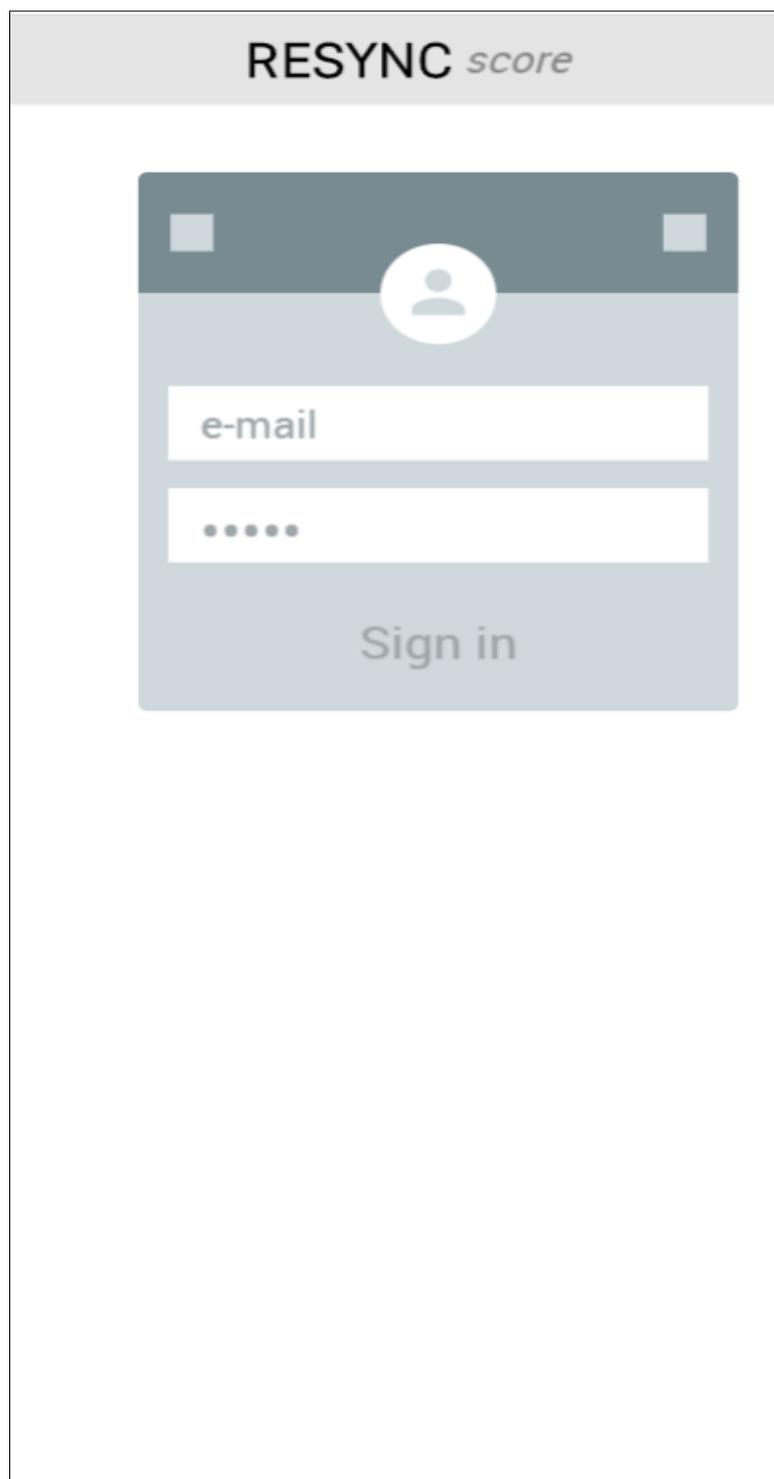
Continuação do Parecer: 1.320.149

RIO DE JANEIRO, 12 de Novembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**DENIZAR VIANNA ARAÚJO**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

**ANEXO B** - Aplicativo RESYNC *score* – exemplos de sua utilização**Tela Inicial**

**Lista de pacientes**

RESYNC <i>score</i>				
Patients				
Search patient				
	Carlos, Ward	0,0	S	3m 1y
	Johnny, Kelly	3,0	S	3m 1y
	Martha, Long	5,0	S	3m 1y
	Earl, Turner	10,0	S	3m 1y

S: escore de pontos;  
3m: avaliação da resposta à TRC em 3 meses e  
1y: avaliação da resposta à TRC em 1 ano.

Escore de pontos – **Escore: 0**

## RESYNC *score*

Predicting score  
Patient: Carlos, Ward

<p>Renal Dysfunction (Stage 4 - 5)</p> <p><input type="radio"/> Yes</p> <p><input checked="" type="radio"/> No</p>	<p>COPD</p> <p><input type="radio"/> Yes</p> <p><input checked="" type="radio"/> No</p>
<p>Atrial fibrillation</p> <p><input type="radio"/> Yes</p> <p><input checked="" type="radio"/> No</p>	<p>LVESD &gt; 55mm</p> <p><input type="radio"/> Yes</p> <p><input checked="" type="radio"/> No</p>

**Score: 0,0**

---

Response Probability  
0 - 3 Responder  
>3 Non responder

[Save](#)

[Cancel](#)

Escore de pontos – **Escore: 3**

## RESYNC *score*

Predicting score  
Patient: Johnny, Kelly

<p>Renal Dysfunction (Stage 4 - 5)</p> <p><input checked="" type="radio"/> Yes</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>COPD</p> <p><input type="radio"/> Yes</p> <p><input checked="" type="radio"/> No</p>
<p>Atrial fibrillation</p> <p><input type="radio"/> Yes</p> <p><input checked="" type="radio"/> No</p>	<p>LVESD &gt; 55mm</p> <p><input type="radio"/> Yes</p> <p><input checked="" type="radio"/> No</p>

Score: 3,0

---

Response Probability  
0 - 3 Responder  
>3 Non responder

Save

Cancel

Escore de pontos – **Escore: 5**

RESYNC <i>score</i>	
Predicting score Patient: Martha, Long	
Renal Dysfunction (Stage 4 - 5)	COPD
<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> Yes
<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> No
Atrial fibrillation	LVESD > 55mm
<input checked="" type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> Yes
<input type="radio"/> No	<input checked="" type="radio"/> No
<b>Score: 5,0</b>	
<hr/>	
<b>Response Probability</b> 0 - 3 Responder >3 Non responder	
<a href="#">Save</a>	
<a href="#">Cancel</a>	

Escore de pontos – **Escore: 10**

## RESYNC *score*

Predicting score  
Patient: Earl, Turner

<p>Renal Dysfunction (Stage 4 - 5)</p> <p><input checked="" type="radio"/> Yes</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>COPD</p> <p><input checked="" type="radio"/> Yes</p> <p><input type="radio"/> No</p>
<p>Atrial fibrillation</p> <p><input checked="" type="radio"/> Yes</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>LVESD &gt; 55mm</p> <p><input checked="" type="radio"/> Yes</p> <p><input type="radio"/> No</p>

**Score: 10,0**

---

Response Probability  
0 - 3 Responder  
>3 Non responder

Save

Cancel

## Avaliação da resposta à TRC (3 meses)

## RESYNC *score*

3 m - CRT response  
Patient: Carlos, Ward

FC ( $\geq$  1NYHA)

EF ( $\geq$  10%)

LVESD ( $\geq$  15%)

The functional class is the first criterion for assessing CRT response.

The echocardiographic parameters of reverse remodeling should be used as they help to estimate more accurately the CRT response

[Save](#)

[Cancel](#)

No exemplo acima, a resposta foi apenas pela melhora da classe funcional (sem parâmetros ecocardiográficos de remodelamento reverso).

## Avaliação da resposta à TRC (1 ano)

## RESYNC *score*

1y - CRT response  
Patient: Carlos, Ward

FC ( $\geq$  1NYHA)

EF ( $\geq$  10%)

LVESD ( $\geq$ 15%)

The functional class is the first criterion for assessing CRT response.

The echocardiographic parameters of reverse remodeling should be used as they help to estimate more accurately the CRT response

[Save](#)

[Cancel](#)

No mesmo paciente, a avaliação em 1 ano pós-TRC demonstrou manutenção da resposta pela melhora da classe funcional e, também, com parâmetros ecocardiográficos de remodelamento reverso.