

## Dessincronia Ventricular e Aumento dos Níveis de BNP na Estimulação Apical do Ventrículo Direito

*Ventricular Dyssynchrony and Increased BNP Levels in Right Ventricular Apical Pacing*

Cláudia Drummond Guimarães Abreu<sup>1</sup>, Maria do Carmo Pereira Nunes<sup>1,2</sup>, Márcia Melo Barbosa<sup>2</sup>, Manoel Otávio Costa Rocha<sup>1</sup>, Antônio Luiz Pinho Ribeiro<sup>1</sup>

Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina da UFMG<sup>1</sup>; Departamento de Ecocardiografia do Hospital Socor<sup>2</sup>, Belo Horizonte, MG - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A estimulação apical crônica do ventrículo direito pode ocasionar dessincronia ventricular e, secundariamente, alterações neuro-humorais e aumento da morbimortalidade cardíaca.

**Objetivo:** Pesquisar dessincronia ventricular e seus efeitos sobre os níveis de BNP em pacientes com marca-passo estimulados cronicamente no ápice do ventrículo direito (VD).

**Métodos:** Estudo transversal com 85 pacientes com marca-passo uni ou bicameral, em classe funcional I e II da NYHA e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\geq 35\%$ . A avaliação de dessincronia foi realizada utilizando-se várias técnicas ecocardiográficas, incluindo o *Tissue Synchronization Imaging* (TSI), com análise dos 12 segmentos. O BNP foi dosado junto com o ecocardiograma, porém com o examinador cego.

**Resultados:** Quarenta e seis mulheres e 39 homens, com idade de  $58 \pm 12$  anos, chagásicos (56%) e hipertensos controlados (62%), foram incluídos. A fração de ejeção do VE foi  $52 \pm 8\%$  e a duração média do QRS de 139 ms (120-180 ms). O BNP mostrou-se alterado em 36,5% da amostra (ponto de corte de 60 pg/ml). Na análise multivariada de regressão linear, o BNP correlacionou-se com a idade ( $p = 0,024$ ), FEVE ( $p < 0,0001$ ) e tempo pré-ejetivo do VE ( $p = 0,009$ ), que é índice de dessincronia intraventricular.

**Conclusão:** Em pacientes com estimulação cardíaca convencional, estáveis clinicamente, a dessincronia intraventricular foi um preditor independente do aumento dos níveis de BNP, após ajuste pela idade e FEVE. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(2) : 156-162)

**Palavras-chave:** Marca-passo artificial, disfunção ventricular, peptídeos natriuréticos, ecocardiografia.

### Abstract

**Background:** Long-term right ventricular apical pacing can cause ventricular dyssynchrony and, secondarily, neurohumoral alterations and increase in cardiac morbimortality.

**Objective:** To analyze ventricular dyssynchrony and its effects on BNP levels in patients with pacemakers and long-term right ventricular (RV) apex pacing.

**Methods:** Cross-sectional study of 85 patients with single or dual chamber pacemaker, NYHA functional class I or II and left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\geq 35\%$ . The dyssynchrony assessment was carried out using several echocardiographic techniques, including *Tissue Synchronization Imaging* (TSI), with the analysis of the 12 segments. BNP was measured at the same time when the echocardiogram was performed, but the examiner was blinded to the results.

**Results:** Forty-six women and 39 men, aged  $58 \pm 12$  years, with Chagas' disease (56%) and controlled hypertensive individuals (62%), were included in the study. LVEF was  $52 \pm 8\%$  and the mean QRS duration was 139 ms (120-180 ms). BNP levels were altered in 36.5% of the sample (cutoff = 60 pg/ml). At the multivariate linear regression analysis, BNP was correlated with age ( $p = 0.024$ ), LVEF ( $p < 0.0001$ ) and left ventricular (LV) pre-ejection time ( $p = 0.009$ ), which is an intraventricular dyssynchrony index.

**Conclusion:** In clinically stable patients receiving conventional cardiac pacing, the intraventricular dyssynchrony was an independent predictor of BNP level increase after adjusted for age and LVEF. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(2) : 156-162)

**Keywords:** Pacemaker, artificial; ventricular dysfunction; natriuretic peptides; echocardiography.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Cláudia Drummond Guimarães Abreu •

Rua Padre Marinho 49/602 - Santa Efigênia - 30140-040 - Belo Horizonte, MG - Brasil  
E-mail: abreuoi@oi.com.br, cdga@hc.ufmg.br

Artigo recebido em 04/09/10; revisado recebido em 10/09/10; aceito em 06/04/11.

## Introdução

Atualmente, os marca-passos cardíacos (MP) representam tratamento efetivo para as bradicardias sintomáticas causadas pela Doença do Nó Sinusal (DNS) e bloqueios atrioventriculares (BAV). Durante muitos anos, a região apical do ventrículo direito (VD) foi um dos sítios mais utilizados nos implantes convencionais por sua facilidade de acesso e estabilidade do cabo eletrodo<sup>1</sup>. Entretanto, apesar da evidente melhora da qualidade de vida na maioria dos portadores do implante artificial, o bloqueio de ramo esquerdo (BRE) induzido pela estimulação apical do ventrículo direito (EAPVD) pode ocasionar alterações hemodinâmicas, estruturais e funcionais do coração, com consequências deletérias sobre a evolução clínica de alguns pacientes<sup>2,3</sup>.

A estimulação cardíaca em qualquer ponto do ventrículo altera o padrão natural de ativação e contração cardíacas, já que a velocidade de condução do estímulo é mais lenta através do miocárdio ventricular se comparada à efetuada pelo sistema especializado His-Purkinje<sup>4</sup>.

Estudos já demonstraram que, em resposta ao estímulo artificial, as fibras miocárdicas se contraem de maneira desorganizada, provocando estiramentos heterogêneos de segmentos miocárdicos que podem interferir no metabolismo da célula cardíaca e causar deterioração global do funcionamento do órgão<sup>5,6</sup>. Portanto, poderíamos pressupor que uma sequência elétrica anormal de ativação ventricular associada ao estiramento inapropriado das paredes do ventrículo poderia causar dessincronismo entre a atividade elétrica ventricular e sua contratilidade, determinando, em longo prazo, disfunção ventricular, alterações neuro-humorais e aumento da morbidade e mortalidade cardíacas.

Baseado nessa hipótese, o principal objetivo do estudo consistiu em avaliar a presença de dessincronia ventricular após a EAPVD crônica e seus efeitos sobre os níveis de BNP, em pacientes estáveis clinicamente e sem disfunção importante do VE.

## Métodos

O estudo foi realizado no Laboratório de Marca-passo do Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e no Centro de Ecocardiografia do Hospital Socor, após ser aprovado pelos Comitês de Ética da UFMG e dos hospitais envolvidos. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

No período de junho de 2007 a março de 2008, foram selecionados consecutivamente durante as avaliações telemétricas de rotina realizadas no referido Laboratório, 85 pacientes portadores de marca-passos uni ou bicamerais com estimulação apical do VD, chagásicos e não chagásicos, dependentes da estimulação artificial (percentual de estimulação de VD  $\geq$  80%) e com padrão de ativação ventricular tipo BRE no eletrocardiograma (ECG) de superfície.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos de 18 a 75 anos, em classe funcional I e II da NYHA e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\geq$  35%. As doenças preexistentes e medicações em uso foram identificadas.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida como história clínica de hipertensão e valores de pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$  140 mmHg ou de pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq$  90 mmHg. Foram incluídos somente hipertensos controlados ou normotensos.

Diabete melito foi definido como história clínica de diabete e uso regular de hipoglicemiantes orais e/ou insulina, sendo incluídos somente diabéticos com níveis glicêmicos controlados.

A doença de Chagas foi identificada pela presença de pelo menos dois exames sorológicos distintos positivos (ELISA, hemaglutinação indireta ou imunofluorescência indireta) e história epidemiológica relevante.

A função renal foi avaliada por meio da dosagem de creatinina solicitada pelos médicos assistentes, durante o seguimento clínico/cardiológico de rotina.

Os critérios de exclusão consideraram doença arterial coronariana caracterizada pela presença de angina de peito e/ou evidência de déficit segmentar da contratilidade do VE ao ecocardiograma, fibrilação atrial (FA), doença pulmonar (DPOC), gravidez, cirurgia cardíaca recente (menos de quatro semanas) ou a recusa em participar do estudo.

## Análise do complexo QRS e radiografia do tórax

A duração do complexo QRS consistiu na medida do intervalo de tempo entre a emissão da espícula do marca-passo e o final do complexo QRS (ms), avaliada na derivação D2 do eletrocardiograma de superfície (ECG).

O posicionamento do cabo-eletrodo ventricular foi verificado por meio da radiografia de tórax nas incidências pósterio-anterior e perfil.

## Estudo ecocardiográfico

O protocolo do estudo ecocardiográfico constou da obtenção de imagens uni e bidimensionais, com Doppler pulsátil e contínuo guiado por mapeamento de fluxo em cores, além do Doppler tecidual, incluindo o *Tissue Synchronization Imaging* (TSI), com análise dos 12 segmentos.

Os exames foram realizados por profissional experiente em aparelho da marca Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Noruega), equipado com transdutor eletrônico de frequência variável (4 a 12 MHz) e alta resolução.

A dessincronia ventricular foi analisada mediante diferentes técnicas ecocardiográficas, respeitando-se as recomendações do atual Consenso da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>7</sup>. As seguintes medidas foram realizadas:

1. *DifTPEVE-VD* - Diferença entre os tempos pré-ejetivos do VE e VD (atraso interventricular) obtidos por meio do Doppler pulsátil (ponto de corte  $\geq$  40 ms);
2. *Retardo SIVPP* - Atraso de contração entre o septo interventricular e a parede posterior ao modo M (ponto de corte:  $\geq$  130 ms);
3. *TPEVE* - Medida do tempo pré-ejetivo do VE (aórtico) ao Doppler pulsátil (ponto de corte:  $\geq$  140 ms);
4. *MaxDif12seg* - Máxima diferença de tempo entre dois segmentos distintos obtidos com a técnica do TSI (ponto de corte:  $>$  100 ms);

## Artigo Original

5. *DP12seg* - Análise do desvio padrão dos 12 segmentos supracitados (ponto de corte > 32,6 ms);
6. *Retardo SIVPL* - Atraso de contração entre o septo interventricular e a parede lateral obtida também pelo TSI (ponto de corte:  $\geq 65$  ms);

### Dosagem do BNP

A dosagem do BNP foi realizada a partir da coleta de sangue venoso, de preferência em veia antecubital, com o paciente em posição supina por 30 minutos, antes da realização do ecocardiograma e com o examinador cego para seus resultados. A pressão arterial e a frequência cardíaca foram medidas antes da coleta. As amostras de sangue total foram colocadas em tubos plásticos contendo EDTA (1 mg/ml de sangue) e processadas imediatamente por intermédio dos kits do *Triage® BNP Test* (Biosite® Inc., San Diego, EUA). No presente estudo, definiu-se o ponto de corte de 60 pg/ml para os níveis de BNP, baseando-se esse valor em trabalhos anteriores envolvendo chagásicos com função de VE preservada<sup>8,9</sup>.

### Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas pelas proporções, as contínuas, pelas médias e desvios-padrão, medianas e intervalos interquartílicos, conforme padrão de distribuição. Utilizou-se a análise de regressão linear uni e multivariada considerando como variável dependente o BNP. O nível de significância estatística foi definido para valores de p menores que 0,05.

## Resultados

Foram incluídos somente pacientes clinicamente compensados, em classe funcional I e II da NYHA. Houve predomínio do modo de estimulação dupla câmara (74%) e o tempo mediano do implante foi de 63 meses (1 - 137 meses), e 94% da amostra apresentavam-se em estimulação artificial por seis meses ou mais. O bloqueio atrioventricular total (BAVT) foi a indicação mais comum para o implante (85%) e em 48 pacientes (56%) a doença de Chagas apresentou-se como a causa da cardiopatia de base. A duração média do QRS foi de  $139 \pm 14,2$  ms e nenhum dos pacientes apresentou disfunção significativa do VE (FEVE média =  $51,8 \pm 8\%$ ).

Com relação ao VD, as médias dos seus índices de desempenho apresentaram-se dentro dos limites normais, mesmo após análise do subgrupo de pacientes com FEVE  $\leq 40\%$ . Sua fração de ejeção média foi de  $56,4 \pm 11,2\%$ .

A mediana dos níveis de BNP foi de 38,9 pg/ml com valor mínimo dosado de 5 pg/ml e máximo de 581 pg/ml. Em 34 pacientes (40%), esses níveis foram considerados elevados (ponto de corte de 60 pg/ml). As principais características clínicas, demográficas e parâmetros ecocardiográficos avaliados estão listados na tabela 1.

A dessincronia interventricular foi observada em 49 pacientes (59,8%), considerando-se a mediana do atraso interventricular. Dessincronia intraventricular significativa foi

**Tabela 1 - Características clínicas, demográficas e parâmetros ecocardiográficos principais dos 85 pacientes com estimulação apical crônica do VD**

Variáveis	n (%) ou média $\pm$ DP ou mediana (IQL)
Idade (anos)	58,5 $\pm$ 12,6
Mulheres (%)	46 (54)
FC (bpm)	64 $\pm$ 3
PAS (mmHg)	125 $\pm$ 10
PAD (mmHg)	80 $\pm$ 6
Chagásicos (%)	48 (57)
Classe funcional (NYHA) (%):	
I	67 (79)
II	18 (21)
Medicamentos em uso	
Diuréticos de alça e tiazídicos	37 (43,5)
Inibidores ECA	35 (41,2)
Bloqueadores dos canais de cálcio	11 (12,9)
Digital	10 (11,8)
Amiodarona	8 (9,4)
Betabloqueadores	8 (9,4)
BRAS	8 (9,4)
Modo de estimulação (%)	
DDD(R)	63 (74)
VVI(R)	17 (20)
VDD(R)	5 (6)
Captura ventricular (PV%)	96 $\pm$ 4
Duração (ms) do QRS:	139 $\pm$ 14,2
120-150 (%)	72 (84,7)
> 150 (%)	18 (15,3)
BNP (pg.ml <sup>-1</sup> )	38,9 (18,7;81,6)
Parâmetros ecocardiográficos	
Diâmetro diastólico do VE (mm)	52,6 $\pm$ 6,9
Diâmetro sistólico do VE (mm)	37,1 $\pm$ 7,8
Fração de ejeção do VE* (%)	51,8 $\pm$ 8,5
Fração de ejeção do VD* (%)	56,4 $\pm$ 11,2
Relação E/E'	10,5 $\pm$ 3,6
PSAP (mmHg)	34,6 $\pm$ 7,1
Índice volume AE (ml/m <sup>2</sup> )	36,3 $\pm$ 11,2

Dados expressos pela média ( $\pm$  desvio-padrão) ou proporção ou mediana (intervalo interquartilico); FC - frequência cardíaca; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; NYHA - New York Heart Association; ECA - enzima conversora angiotensina; BRAS - bloqueadores dos receptores da angiotensina; DDD - modo estimulação dupla câmara; VVI - modo de estimulação câmara única; VDD - marcapasso dupla câmara de cabo-eletrodo único; PV% - % de batimentos estimulados no ventrículo direito; BNP - peptídeo natriurético tipo B; VE - ventrículo esquerdo; VD - ventrículo direito; PSAP - pressão sistólica artéria pulmonar; AE - átrio esquerdo. (\*) Método de Simpson.

observada em 77 pacientes (90,6%) quando o parâmetro analisado foi a mediana do tempo pré-ejetivo do VE, assim como quando se analisou o desvio-padrão e a diferença máxima dos picos sistólicos medidos nos 12 segmentos miocárdicos. Da mesma forma, a mediana do atraso de contração entre o septo interventricular e a parede lateral foi significativa em 31 pacientes (36,5%) (tab. 2).

Na análise univariada, a duração do QRS, o tempo de implante, a doença de Chagas, a hipertensão arterial

e a maior parte das variáveis ecocardiográficas não apresentaram correlação significativa com os níveis de BNP. Entretanto, idade ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,002$ ) e FEVE ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,010$ ) correlacionaram-se significativamente com esse parâmetro. Correlação significativa também foi observada entre a medida do tempo pré-ejetivo do VE ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,013$ ) e o BNP (fig. 1). Todas as outras medidas realizadas para avaliação de DV não mostraram correlação significativa com os níveis do peptídeo em questão, independentemente da técnica ecocardiográfica empregada (tab. 3). A associação positiva entre o TPEVE e os níveis de BNP permaneceu mesmo quando o primeiro foi analisado como uma variável categórica, utilizando-se o ponto de corte recomendado para o diagnóstico de DV segundo a literatura atual ( $\geq 140$  ms) (fig. 2).

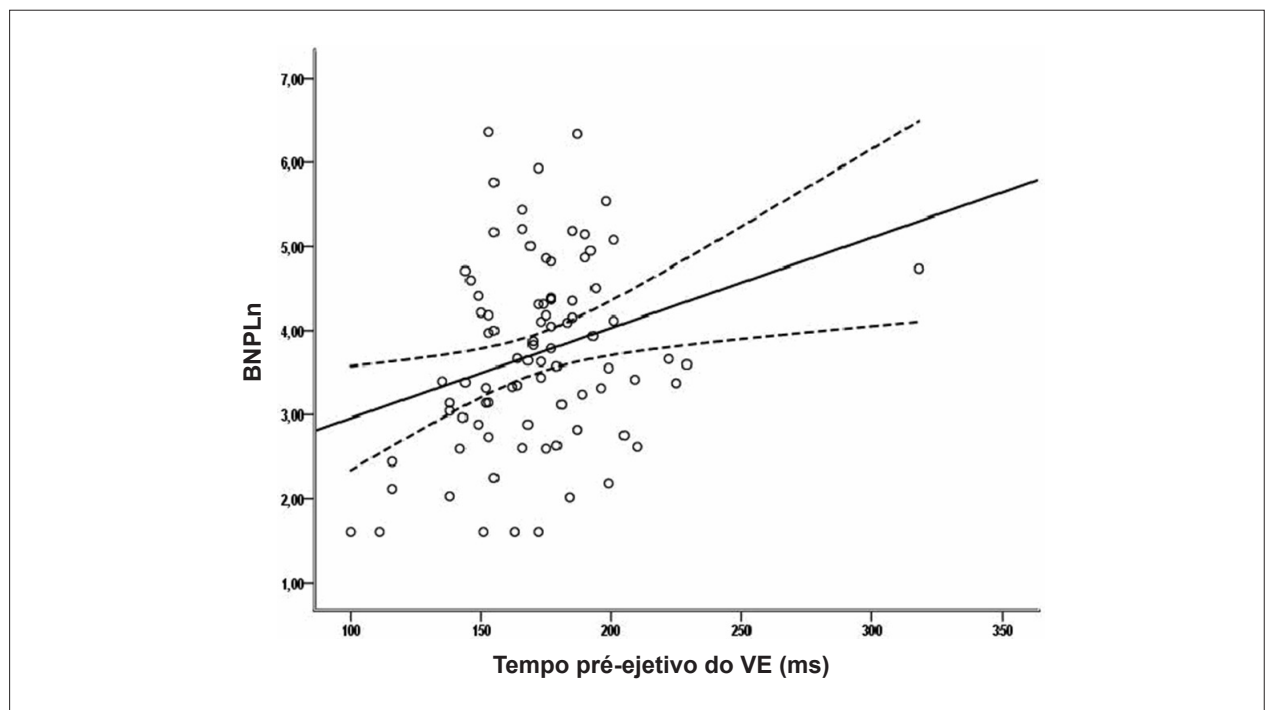
Na análise de regressão linear múltipla, o TPEVE permaneceu como único preditor significativo e independente dos níveis de BNP, mesmo após ajuste para covariáveis, como idade e FEVE. O modelo de regressão linear obtido revelou, portanto, que quanto mais velho for o paciente; quanto mais grave for a disfunção do VE e mais prolongado o tempo pré-ejetivo do ventrículo esquerdo (a partir de 140 ms), em média, maiores serão os níveis de BNP.

Embora não tenha sido objetivo principal do estudo, foi realizada análise entre os subgrupos de chagásicos e não chagásicos, e também entre os diferentes modos de estimulação, DDD e VVI. Entretanto, não se observaram nesta série diferenças significativas entre os grupos quando as variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas foram avaliadas, exceto a média da FEVE, que foi menor nos chagásicos ( $p = 0,035$ ).

**Tabela 2 - Medidas ecocardiográficas de dessincronia inter e intraventricular após estimulação apical crônica do VD**

Medidas de DV (ms)	Mediana (IQL)	Registros alterados n (%)	Método ecocardiográfico
Interventricular			
DifTPEVE-VD	44 (26;55,3)	49 (59,8)	Doppler pulsátil
Intraventricular			
TPEVE	172 (153;186)	77 (90,6)	Doppler pulsátil
MaxDif12seg	112 (81;138)	49 (59,0)	TDI/TSI
DP12seg	38,5 (28,6;50,2)	52 (62,7)	TDI/TSI
Retardo SIVPL	59 (30,5;82)	31 (36,5)	TDI/TSI
Retardo SIVPP	70 (50;90)	04 (4,8)	Modo M

IQL - intervalo interquartilico (percentis 25º; 75º); DifTPEVE-VD - diferença entre tempo pré-ejetivo dos ventrículos esquerdo (aórtico) e direito (pulmonar); TPEVE - tempo pré-ejetivo do ventrículo esquerdo; MaxDif12seg - máxima diferença entre os 12 segmentos; DP12seg - desvio padrão entre os 12 segmentos; SIVPL - atraso entre septo interventricular e parede lateral; SIVPP - atraso entre septo interventricular e parede posterior; TDI/TSI - Tissue Doppler Imaging/Tissue Synchronization Imaging.



**Fig. 1 - Diagrama de dispersão mostrando correlação positiva entre BNP e TPEVE.**

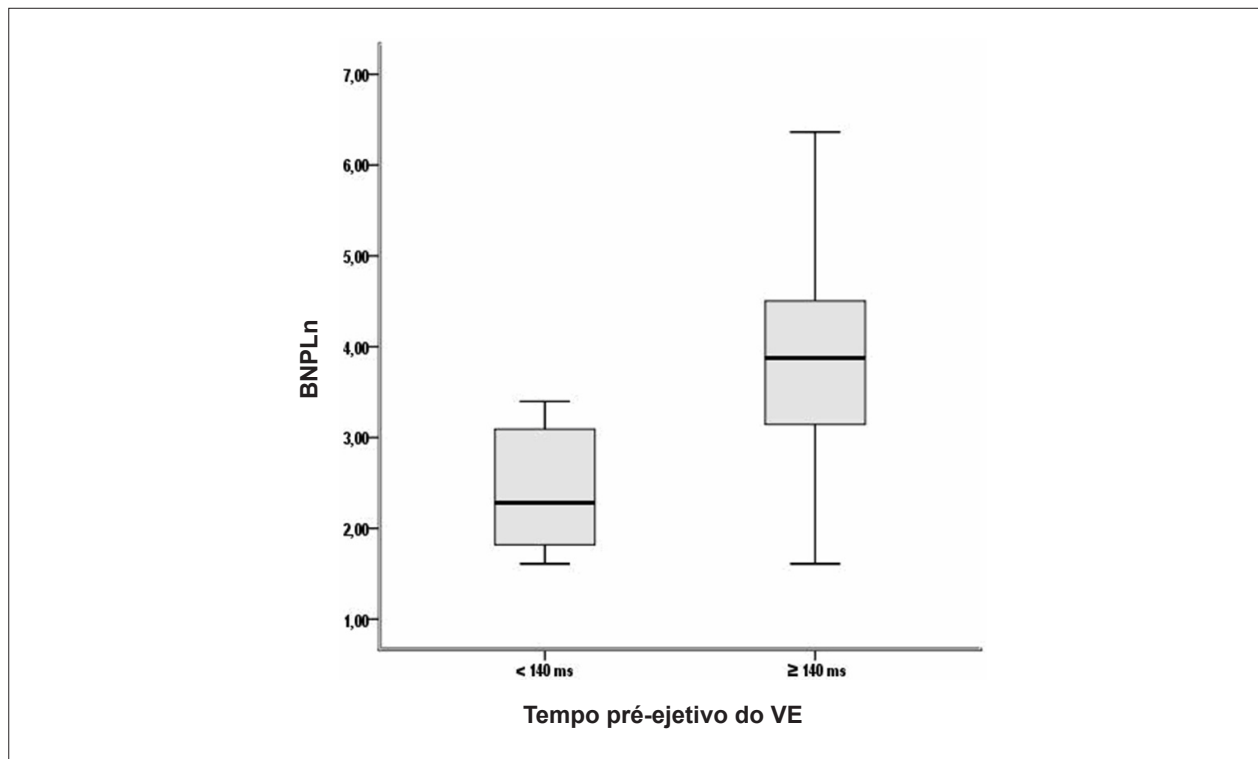


Fig. 2 - Associação entre BNP e TPEVE ( $\geq 140$  ms) em pacientes com estimulação apical crônica do VD.

Tabela 3 - Correlação entre os níveis de BNP com a idade, eletrocardiograma e parâmetros ecocardiográficos de dessincronia ventricular

Variáveis	r	p
Idade (anos)	0,33	0,002
QRS (ms)	0,10	0,371
Tempo implante (meses)	0,02	0,850
Captura ventricular (PV%)	0,17	0,112
Doença de Chagas	0,15	0,174
FEVE (%)*	-0,28	0,010
TPEVE	0,27	0,013
Retardo SIVPP	0,04	0,722
Dif TPEVE-VD	0,08	0,500
DP12seg	0,01	0,918
MaxDif12seg	0,06	0,617
Retardo SIVPL	0,06	0,569

PV% - % de batimentos estimulados no ventrículo direito; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TPEVE - tempo pré-ejetivo do ventrículo esquerdo; SIVPP - septo interventricular e parede posterior; DifTPEVE-VD - diferença entre o tempo pré-ejetivo dos ventrículos esquerdo e direito; DP12seg - desvio padrão entre os 12 segmentos; MaxDif12seg - máxima diferença entre os 12 segmentos; SIVPL - septo interventricular e parede lateral. (\*) Método Simpson.

## Discussão

O presente estudo demonstrou a elevada frequência de DV em pacientes com MP estimulados cronicamente no

ápice do VD e estáveis clinicamente, além de uma correlação significativa entre o tempo pré-ejetivo do VE, que é uma medida de dessincronia intraventricular, e os níveis de BNP.

O grupo estudado caracterizou-se por idade de  $58,5 \pm 12,6$  anos, predomínio de chagásicos e ausência de disfunção ventricular importante (FEVE:  $51,8 \pm 8,5\%$ ). O uso regular de drogas como os inibidores da ECA, betabloqueadores e diuréticos em mais de 80% dos pacientes avaliados indica que todos estavam em tratamento clínico otimizado, em classe funcional I e II da NYHA.

Cerca de 40% dos pacientes apresentaram níveis elevados de BNP, considerando-se 60 pg/ml o ponto de corte para os valores dosados. Baseou-se esse dado em estudo prévio que analisou chagásicos com função ventricular preservada e observou valores médios de BNP semelhantes entre o grupo controle e pacientes com FEVE  $> 40\%$ . Níveis significativamente maiores foram encontrados nos pacientes com FEVE  $\leq 40\%$ <sup>8</sup>.

Em concordância com outros trabalhos<sup>9,10</sup>, observou-se que a elevação dos níveis de BNP correlacionou-se com o aumento da idade ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,002$ ) e com a piora da FEVE ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,010$ ). Entretanto, considerando-se que a maior parte da amostra apresentava-se em classe funcional I da NYHA, mais do que o aumento das pressões de enchimento do VE, a DV observada no estudo também contribuiu para a elevação dos níveis de BNP. Fato demonstrado mediante a correlação significativa entre o tempo pré-ejetivo do VE e o BNP ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,0001$ ), independentemente da FEVE e idade.

Trabalhos anteriores já verificaram que a ativação dessincronia dos ventrículos pode contribuir para uma hipertrofia assimétrica, desarranjo miofibrilar, aumento da



concentração de catecolaminas, ativação neuro-humoral e distúrbios de perfusão regional<sup>5</sup>. Os estudos MOST<sup>11</sup>, DAVID<sup>12</sup> e MADIT II<sup>13</sup>, por sua vez, sinalizaram que a DV pode criar substrato anatomofuncional capaz de comprometer a função cardíaca em longo prazo ao constatar aumento do risco de FA, insuficiência mitral e hospitalizações por IC em pacientes com elevada porcentagem de batimentos estimulados no VD, particularmente naqueles com disfunção ventricular prévia ao implante<sup>14</sup>. Entretanto, ainda não está claro se a DV é um fenômeno agudo que poderia deteriorar a função do VE em longo prazo e, conseqüentemente, ocasionar IC na ausência de cardiomiopatia<sup>15,16</sup>.

Nossos resultados concordam, todavia, com outros trabalhos que verificaram que a DV secundária à EAPVD crônica pode ocasionar prejuízos da função sistólica e diastólica do VE e contribuir para o aumento dos níveis de BNP. Segundo Chiladakis e cols.<sup>17</sup>, o incremento do volume sistólico final do VE e do tempo de relaxamento isovolumétrico ocasionados pela EAPVD, em pacientes com FEVE normal, contribuiu para esses achados. Outros autores também verificaram correlação significativa do BNP com a gravidade da DV detectada em pacientes com EAPVD, assim como sintomas iniciais de IC em pacientes com BAVT e FEVE normal, após EAPVD por  $6,5 \pm 5,7$  anos<sup>18,19</sup>.

Atualmente, a DV ocasionada pela EAPVD pode ser quantificada por várias técnicas ecocardiográficas. Embora muitas medidas possam ser utilizadas, as mais simples e rotineiras têm apresentado bom desempenho em avaliações multicêntricas<sup>20</sup>. O tempo pré-ejetivo do VE, por exemplo, avaliado no presente estudo, é útil em quantificar dessincronia intraventricular com boa reprodutibilidade segundo trabalhos prévios, como o estudo CARE-HF<sup>21</sup>. Recentemente, Sá e cols.<sup>22</sup> observaram prolongamento dessa medida em um pequeno grupo de pacientes, também, de maioria chagásica com FEVE normal, ao longo de oito meses. Os autores verificaram que apesar de as medidas do TPEVE não atingirem o valor aceito para o diagnóstico de DV ( $\geq 140$  ms), essa foi a única medida de DV analisada que apresentou incrementos ao longo do tempo de acompanhamento. Salienta-se que, no estudo em questão, a estimulação septal predominou sobre a apical, que parece ser mais deletéria.

Além do TPEVE, alterado em mais de 90% da amostra, as demais medidas ecocardiográficas avaliadas no estudo também identificaram alterações dessincronias inter e intraventriculares, revelando a elevada frequência desse distúrbio em pacientes com EAPVD crônica. Índices tais como o atraso interventricular, a máxima diferença e o desvio padrão dos 12 segmentos apresentaram-se alterados em mais de 50% da amostra. Entretanto, apesar da utilidade das diversas técnicas ecocardiográficas empregadas, incluindo a *Tissue Synchronization Imaging*, em quantificar a DV, não se evidenciou associação significativa dessas medidas com os níveis séricos de BNP nesse grupo de pacientes, ao contrário do TPEVE.

Nossos resultados corroboram as discussões atuais, especialmente no campo da TRC, que buscam responder se as medidas ecocardiográficas utilizadas, até o momento, para a análise de DV, seriam aquelas que melhor definiriam a sua presença. Dois importantes estudos prospectivos e multicêntricos, o PROSPECT<sup>23</sup> e o ReThinQ<sup>24</sup>, não encontraram correlação entre as medidas de DV e os benefícios da TRC ao selecionarem candidatos ao procedimento segundo

critérios ecocardiográficos. A importância de fatores técnicos contribuindo para esses achados foi destacada, em especial, por aspectos relacionados à exequibilidade e reprodutibilidade dos métodos utilizados. É consenso, entretanto, que a técnica do TSI não deva ser considerada improdutivo para a análise de DV, mas avanços tecnológicos são necessários para abordagens menos dependentes do operador<sup>20</sup>.

### Limitações

Por se tratar de estudo transversal, foram avaliados pacientes com MP em um determinado momento de seu seguimento clínico, o que acarreta limitações nos resultados. Embora nossos achados indiquem associação entre a elevação dos níveis de BNP e DV secundária à EAPVD crônica, o desenho do estudo não permite estabelecer uma relação causal entre essas variáveis.

É importante considerar, ainda, que o BNP foi avaliado em conjunto com medidas de DV cujos trabalhos específicos não definiram quais seriam os melhores índices ou pontos de cortes ideais para a sua análise, sendo esse um dos motivos da não inclusão das medidas de dessincronia propostas, até então, nas Diretrizes atuais de ressincronização cardíaca<sup>25</sup>. Apesar disso, é consenso na literatura atual que as medidas de DV sejam utilizadas em conjunto com os critérios clínicos na seleção de candidatos considerados limítrofes para a TRC<sup>26</sup>.

Limitações inerentes à técnica da *Tissue Synchronization Imaging* devem ser ressaltadas<sup>7</sup>. Destacam-se, entre elas, curvas sistólicas nem sempre contidas dentro do intervalo ejetivo, múltiplos picos resultantes de um mesmo segmento miocárdico e, em algumas ocasiões, em vez de um pico bem definido, um platô, que dificultava a determinação do ponto ideal para a medida proposta.

### Conclusões

Pacientes com MP estimulados cronicamente no ápice do VD apresentam elevada frequência de DV, e no presente estudo a dessincronia intraventricular foi identificada por meio da medida do tempo pré-ejetivo do VE, em cerca de 90% dos pacientes. Além disso, essa medida mostrou ser um preditor independente do aumento dos níveis de BNP, indicando que a DV foi capaz de produzir alterações neuro-humorais precocemente em pacientes sem disfunção importante do VE. Novos estudos são necessários para se definir se a DV identificada ao ecocardiograma ou o aumento dos níveis de BNP, em pacientes com MP estimulados cronicamente no ápice do VD, são capazes de prever evolução desfavorável.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de Mestrado de Claudia Drummond Guimarães Abreu pela Universidade Federal de Minas Gerais.

## Referências

1. Melo CS. Temas de marca-passo. 2ª ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2004. p.478.
2. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini G, 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.
3. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2183-92.
4. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, Allesie MA, Reneman RS. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1990;259(2 Pt 2):H300-8.
5. Vernooij K, Verbeek XA, Peschar M, Prinzen FW. Relation between abnormal ventricular impulse conduction and heart failure. *J Interv Cardiol*. 2003;16(6):557-62.
6. Dilaveris P, Pantazis A, Giannopoulos G, Synetos A, Gialafos J, Stefanadis C. Upgrade to biventricular pacing in patients with pacing-induced heart failure: can resynchronization do the trick? *Europace*. 2006;8(5):352-7.
7. Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(3):191-213.
8. Ribeiro AL, dos Reis AM, Barros MV, de Sousa MR, Rocha AL, Perez AA, et al. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Lancet*. 2002;360(9331):461-2.
9. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):976-82.
10. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(25):2357-68.
11. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1854-62.
12. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288(24):3115-23.
13. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, Schuger C, Daubert J, McNitt S, et al; MADIT II Investigators. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(4):359-65.
14. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107(23):2932-7.
15. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(9):764-76.
16. Silva RT, Martinelli F<sup>o</sup>M, Oliveira JC, Lima CEB, Martins DGMC, Guirãõ CI, et al. Remodelamento ventricular na estimulação cardíaca apical do ventrículo direito. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(2):152-8.
17. Chiladakis JA, Koutsogiannis N, Kalogeropoulos A, Zagli F, Arvantis P, Alexopoulos D. Unfavourable effects of continuous, atrial-synchronised ventricular pacing on ventricular systolic and diastolic function in patients with normal left ventricular ejection fraction: usefulness of tissue and colour Doppler echocardiography. *Hellenic J Cardiol*. 2007;48(6):335-40.
18. Kawanish Y, Ito T, Suwa M, Terasaki F, Futal R, Kitaura Y. Effect of left ventricular dyssynchrony on plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with long-term right ventricular apical pacing. *Int Heart J*. 2008;49(2):165-73.
19. Xue-Hua Z, Chen H, Chung-Wah S, Kai-Hang Y, Wing-Sze C, Kathy LL. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade AV block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(2):136-41.
20. Abraham J, Abraham TP. Is echocardiographic assessment of dyssynchrony useful to select candidates for cardiac resynchronization therapy? Echocardiography is useful before cardiac resynchronization therapy if QRS duration is available. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008;1(1):79-84.
21. 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.
22. Sá LAB, Rassi S, Batista MAL. Conventional ventricular stimulation effects on patients with normal ventricular function. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):167-73.
23. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-16.
24. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, et al; RethinQ Study Investigators. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2461-71.
25. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice; American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: executive summary. *Heart Rhythm*. 2008;5(6):934-55.
26. Cleland JGF, Tageldien A, Buga L, Wong K, Gorcsan J 3rd. Should we be trying to define responders to cardiac resynchronization therapy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(5):541-9.