

# Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up

*Terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica: seguimento de longo prazo*

Edgard Ferreira de Araújo<sup>1</sup>, MD; Eduardo Gregório Chamlian<sup>2</sup>, MD; Alexey Pomares Peroni<sup>2</sup>, MD; Wilson Lopes Pereira<sup>2</sup>, MD; Sylvio Matheus de Aquino Gandra<sup>2</sup>, MD; Luiz Antonio Rivetti<sup>2</sup>, MD

DOI: 10.5935/1678-9741.20140008

RBCCV 44205-1518

## Abstract

**Introduction:** Chagas disease is a major cause of cardiomyopathy and sudden death in our country. It has a high mortality when their patients develop New York Heart Association (NYHA) class IV.

**Objective:** The objective of this study is to analyze the clinical outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with congestive heart failure with optimized pharmacological therapy, undergoing cardiac resynchronization therapy.

**Methods:** Between January 2004 and February 2009, 72 patients with Chagas' cardiomyopathy in NYHA class III and IV underwent cardiac resynchronization therapy and were monitored to assess their clinical evolution. We used the t test or the Wilcoxon test to compare the same variable in two different times. A *P* value < 0.05 was established as statistically significant.

**Results:** The average clinical follow-up was 46.6 months (range 4-79 months). At the end of the evaluation, 87.4% of patients were in NYHA class I or II (*P*<0.001). There was response to therapy in 65.3% of patients (*P*<0.001), with an overall mortality of 34.7%.

**Conclusion:** In patients with chronic Chagas cardiomyopathy undergoing cardiac resynchronization therapy, we found the following statistically significant changes: improvement in NYHA class and increase of left ventricle ejection fraction, a decrease of the systolic final diameter and systolic final left ventricle volume and improvement of patient survival.

**Descriptors:** Chagas disease. Chagas cardiomyopathy. Myocarditis. Cardiomyopathy, dilated. Death, sudden, cardiac.

## Resumo

**Introdução:** A doença de Chagas é a maior causa de miocardiopatia e morte súbita em nosso país. Apresenta alta mortalidade quando seus portadores evoluem para classe funcional IV da New York Heart Association (NYHA).

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho é analisar a evolução clínica dos pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica com insuficiência cardíaca avançada e terapia farmacológica otimizada submetido a terapia de ressincronização cardíaca.

1. Centro Cardiológico de Salinas, Salinas, MG, Brasil.

2. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil.

Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112 – Vila Buarque – São Paulo, SP, Brasil – CEP: 01221-020

E-mail: edgard.ferreira.araujo@gmail.com

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil.

Não houve suporte financeiro.

Endereço para correspondência:

Edgard Ferreira de Araújo

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Departamento de Cirurgia – Disciplina de Cirurgia Cardiovascular

Artigo recebido em 22 de maio de 2013

Artigo aprovado em 24 de novembro de 2013

**Abreviaturas, acrônimos & símbolos**

FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
NYHA	New York Heart Association

**Métodos:** Entre janeiro de 2004 e fevereiro de 2009, 72 pacientes com cardiomiopatia chagásica em classe funcional III e IV da NYHA foram submetidos à terapia de ressincronização cardíaca e acompanhados para avaliar sua evolução clínica. Para comparar a mesma variável em dois momentos diferentes utilizamos o Teste t pareado ou o Teste de Wilcoxon. Um valor de  $P < 0,05$  foi estabelecido como estatisticamente significativo.

**Resultados:** O acompanhamento clínico médio foi de 46,6

meses (variando de 4 a 79 meses). Ao final do seguimento, 87,4% dos pacientes estavam em classe funcional I ou II da NYHA ( $P < 0,001$ ). Houve resposta à terapia em 65,3% dos pacientes ( $P < 0,001$ ), com mortalidade total de 34,7%.

**Conclusão:** Nos pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, encontramos as seguintes alterações estatisticamente significativas: melhora da classe funcional segundo NYHA; melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo; diminuição do diâmetro sistólico final e volume sistólico final do ventrículo esquerdo e maior sobrevida destes pacientes.

**Descritores:** Doença de Chagas. Cardiomiopatia chagásica. Miocardite. Cardiomiopatia dilatada. Morte súbita cardíaca.

## INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma das doenças negligenciadas no mundo, e na América Latina existem cerca de 10 milhões de pacientes infectados pelo *Trypanosoma cruzi* [1]. Em 2005, estimava-se que, no Brasil, existiam aproximadamente 2 milhões de infectados [2].

Aproximadamente 30% desses indivíduos vão desenvolver a cardiomiopatia chagásica, num período entre 10 a 30 anos de evolução da doença [3].

A cardiomiopatia chagásica crônica é causada pela invasão do *Trypanosoma cruzi* nas estruturas musculares e no tecido de condução elétrica do coração, levando à destruição do mesmo e substituição por tecido fibroso [3].

Estima-se ocorrer aproximadamente 3.000 mortes por ano relacionadas à doença de Chagas no Brasil [2]. É a causa mais comum de cardiomiopatia na América Central e do Sul e, em áreas endêmicas, é a causa principal de morte cardiovascular em pacientes com faixa etária entre 30 e 50 anos.

O determinante fundamental na evolução dos pacientes infectados pelo *Trypanosoma cruzi* é o envolvimento cardíaco, devido à ocorrência de arritmias, insuficiência cardíaca nos seus mais variados graus e fenômenos tromboembólicos.

Atualmente, a insuficiência cardíaca é a principal responsável pelos óbitos relativos à doença de Chagas no Brasil [4].

As arritmias ventriculares graves, principalmente quando associadas a grave comprometimento da função ventricular, são importantes fatores de risco de morte súbita [4].

Na cardiomiopatia chagásica, a classe funcional (classificação da New York Heart Association – NYHA) e a disfunção ventricular sistólica, avaliada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) são preditores de mortalidade, sendo que pacientes com tratamento clínico otimizado, em classe funcional IV (NYHA) e FEVE menor que 35% apresentam sobrevida de apenas 16% em 36 meses [5].

Em uma revisão sistemática de estudos observacionais,

Rassi et al. [5] afirmam que chagásicos com comprometimento da função ventricular, cardiomegalia, classe funcional III e IV (NYHA) e episódios de taquicardia ventricular não sustentada possuem um prognóstico ruim em 12 meses.

O potencial benefício hemodinâmico da estimulação biventricular foi inicialmente demonstrado em humanos em 1983, porém sua aplicação clínica ocorreu apenas em 1994, quando Cazeau et al. [6] relataram o caso de um paciente de 54 anos com insuficiência cardíaca congestiva em classe funcional IV (NYHA), com eletrocardiograma evidenciando bloqueio de ramo esquerdo com a duração do intervalo QRS de 200 ms. Os autores acreditam que foi tratada a dissincronia dos ventrículos, causada pelo retardo do impulso elétrico no bloqueio do ramo esquerdo, e que a estimulação das quatro câmaras promove uma sequência de ativação dos ventrículos próxima do normal.

Em 2000, Cazeau et al. [7], em editorial do periódico Heart, analisam o conceito de assincronia cardíaca, definido como uma propagação heterogênea da atividade elétrica do coração que ocorre como consequência de uma degradação progressiva focal ou global do miocárdio. Tal alteração na propagação elétrica do coração acarreta níveis de assincronia atrioventricular, interventricular e intraventricular [7,8].

Ainda em 2000, Leclercq et al. [9] apresentam uma experiência piloto com marca-passo biventricular para tratamento da insuficiência cardíaca avançada, onde citam as indicações para o procedimento: cardiomiopatia dilatada, classe funcional III ou IV (NYHA) e atraso na condução intraventricular do estímulo elétrico.

A partir desses trabalhos originais de Cazeau e Leclercq, surgiram vários estudos clínicos randomizados sobre a terapia de ressincronização cardíaca [10-15]. Desde então, estudos demonstram benefício na morbidade e na mortalidade de pacientes não chagásicos com insuficiência cardíaca crônica sistólica submetidos à terapia de ressincronização cardíaca. Contudo, poucos estudos relacionados à terapia de ressin-

cronização cardíaca foram realizados em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica decorrente da cardiomiopatia chagásica.

Esses estudos levaram a Sociedade Brasileira de Cardiologia, em conjunto com o Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial e a Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas, a publicar, em 2007, as Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis, normatizando as recomendações para a terapia de ressincronização cardíaca.

Na literatura, observa-se que esses estudos que embasaram a criação da diretriz brasileira foram realizados em pacientes com cardiomiopatia dilatada de etiologia isquêmica ou idiopática.

Diante do cenário da grande quantidade de pacientes chagásicos com cardiomiopatia e insuficiência cardíaca avançada em nosso país e os ótimos resultados obtidos principalmente na Europa no tratamento da miocardiopatia dilatada terminal por meio da terapia de ressincronização cardíaca, a Disciplina de Cirurgia Cardiovascular e o Serviço de Eletrofisiologia da Santa Casa de São Paulo, em conjunto com o Serviço de Cardiologia de Salinas, Minas Gerais, resolvem, em 2003, iniciar o estudo da terapia de ressincronização cardíaca em pacientes chagásicos.

O objetivo deste trabalho é analisar a evolução clínica em longo prazo dos pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica com insuficiência cardíaca avançada, submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, por meio da avaliação da classe funcional e dos parâmetros ecocardiográficos em 5 anos.

## MÉTODOS

Este estudo teve seu projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, protocolo nº 026/2011, em 28/01/2011.

No período compreendido entre janeiro de 2004 e fevereiro de 2009, foram selecionados pelo mesmo cardiologista, em Salinas, Minas Gerais, 72 pacientes com sorologia positiva para Chagas, cardiomiopatia e insuficiência cardíaca, recebendo em dose otimizada, segundo as características de sua doença e as indicações específicas, os seguintes medicamentos: furosemida, espironolactona, hidroclorotiazida, captopril, losartan, carvedilol, digoxina, varfarina, aspirina e amiodarona.

Os critérios de inclusão no estudo foram pacientes com as seguintes características: idade superior a 18 anos, sorologia positiva para doença de Chagas, insuficiência cardíaca refratária ao tratamento clínico otimizado, eletrocardiograma com intervalo QRS maior que 120 ms, FEVE menor que 35% e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo maior que 55 mm avaliados pelo ecodopplercardiograma.

Pacientes portadores das seguintes afecções foram excluídos: arritmias atriais, doença neoplásica, valvopatias adquiridas exceto insuficiência mitral secundária à miocardiopatia chagásica, aneurisma de aorta torácica e doença vascular cerebral.

Uma vez preenchidos os critérios, os pacientes que concordavam em participar do presente estudo assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes eram encaminhados à Irmandade da Santa Casa de São Paulo, na Disciplina de Cirurgia Cardiovascular e, após levantamento de história clínica, exames laboratoriais, medicações em uso e exames complementares (hemograma, tempo de trombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, dosagens séricas de sódio, potássio, ureia e creatinina), eram submetidos a implante de ressincronizador cardíaco, colocando-se um eletrodo em átrio direito e um eletrodo em ventrículo direito (ambos por via venosa), e um eletrodo em face lateral do ventrículo esquerdo, através de uma minitoracotomia anterior esquerda no 4º espaço intercostal, com colocação de um eletrodo epicárdico. Quando possível, a colocação do eletrodo do ventrículo esquerdo era realizada através do seio venoso coronariano, locando o eletrodo endocárdico na veia coronariana lateral esquerda do ventrículo esquerdo.

Os parâmetros clínicos pré-operatórios foram:

- **Classe funcional:** 60 (83,8%) pacientes apresentavam classe funcional III e 12 (16,2%), classe funcional IV;

- **Medicação utilizada:** 59 (81,9%) pacientes utilizavam amiodarona, 39 (54,1%), captopril, 72 (100%), carvedilol, 16 (22,2%), digoxina, 71 (98,6%), espironolactona, 68 (94,4%), furosemida e 11 (15,2%), losartan;

- **Parâmetros eletrocardiográficos:** 34 (47,2%) pacientes apresentavam bloqueio de ramo esquerdo, 11 (15,3%), bloqueio de ramo esquerdo induzido pelo marca-passo, 26 (36,2%), bloqueio de ramo direito + hemibloqueio anterior esquerdo e 1 (1,3%), bloqueio atrioventricular total. A largura média do intervalo QRS foi de  $148,1 \pm 17,5$  ms;

- **Parâmetros ecodopplercardiográficos:** a FEVE média calculada pelo método de Teicholz foi de  $27,3 \pm 7,7\%$ , o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo médio foi de  $57,5 \pm 7,2$  mm, o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo médio foi de  $66,2 \pm 7,6$  mm, o volume sistólico final do ventrículo esquerdo médio foi de  $167,8 \pm 50,6$  ml e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo médio foi de  $230 \pm 63,3$  ml;

- **Dose média de carvedilol:**  $20 \pm 16,2$  mg;

- **Duração média do intervalo QRS antes da ressincronização cardíaca:**  $140 \pm 38,2$  ms.

De janeiro de 2004 a novembro de 2010, quando foi encerrado o estudo, os pacientes foram submetidos a controle clínico e eletrocardiográfico trimestralmente e controle ecodopplercardiográfico e avaliação do ressincronizador cardíaco.

co semestralmente, observando-se a análise do comando e da sensibilidade e a estatística do comando biventricular.

No controle clínico, além da adequação do tratamento medicamentoso, foi avaliada a classe funcional, segundo a classificação da NYHA.

Ao eletrocardiograma foram analisados o ritmo e o comando biventricular.

Ao ecodopplercardiograma foram analisados: FEVE, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, volume sistólico final do ventrículo esquerdo e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo.

A avaliação do desempenho do ressincronizador foi realizada na Irmandade da Santa Casa de São Paulo, e os demais exames, em Salinas, Minas Gerais.

Os critérios utilizados para os pacientes serem considerados respondedores à terapia de ressincronização cardíaca foram: estar em classe funcional I ou II (NYHA) ou estar vivo no final do seguimento.

Na análise estatística e na construção dos gráficos empregou-se o software GraphPad Prism versão 6.00 (GraphPad Software; San Diego, Califórnia, EUA, www.graphpad.com), para realizar comparações gráficas das amostras utilizadas no trabalho.

Para análise da mesma variável de um mesmo indivíduo, em dois tempos diferentes, utilizou-se o Teste t para amostras pareadas (variável de distribuição paramétrica) e o Teste de Wilcoxon (variável de distribuição não-paramétrica). Em todos os testes, utilizou-se o nível de significância de 5% ( $P < 0,05$ ).

## RESULTADOS

O seguimento após o implante do ressincronizador ocorreu até novembro de 2010, variando de 4 a 79 meses (seguimento médio de 46,6 meses). O implante do ressincronizador foi feito por minitoracotomia em 48 (66,7%) pacientes e via seio venoso em 24 (33,3%).

Ao final do seguimento, 45,8% dos pacientes estavam em classe funcional I, 41,6% em classe funcional II, 7% em classe funcional III e 5,6% em classe funcional IV (NYHA).

Em relação à resposta à terapia de ressincronização cardíaca, foi observado que 47 (65,3%) pacientes responderam à terapia de ressincronização cardíaca e 24 (33,3%) não responderam, com perda de seguimento de 1 (1,4%) paciente.

A mortalidade total foi 34,7% (25 pacientes), sendo que as causas de morte foram: piora da insuficiência cardíaca em 15 (60%) casos, acidente vascular cerebral isquêmico em 1 (4%), morte súbita em 2 (8%), endocardite em 1 (4%), doença pulmonar obstrutiva crônica em 1 (4%), broncopneumonia em 1 (4%) e 4 (16%) pacientes apresentaram causa de morte desconhecida.

A FEVE variou de 27,3% para 44,2%, em média, após o implante do ressincronizador cardíaco ( $P < 0,0001$ ) (Figura 1).

O diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo diminuiu de 57,5 mm para 50,8 mm, em média, após o implante do ressincronizador cardíaco ( $P < 0,0001$ ) (Figura 2).

O diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo diminuiu de 66,2 mm para 65,4 mm, em média, após o implante do ressincronizador cardíaco ( $P = 0,295$ ).

O volume sistólico final do ventrículo esquerdo diminuiu de 167,8 ml para 130,9 ml, em média, após implante do ressincronizador cardíaco ( $P < 0,0001$ ) (Figura 3).

O volume diastólico final do ventrículo esquerdo diminuiu de 230,0 ml para 224,5 ml, em média, após implante do ressincronizador cardíaco ( $P = 0,206$ ).

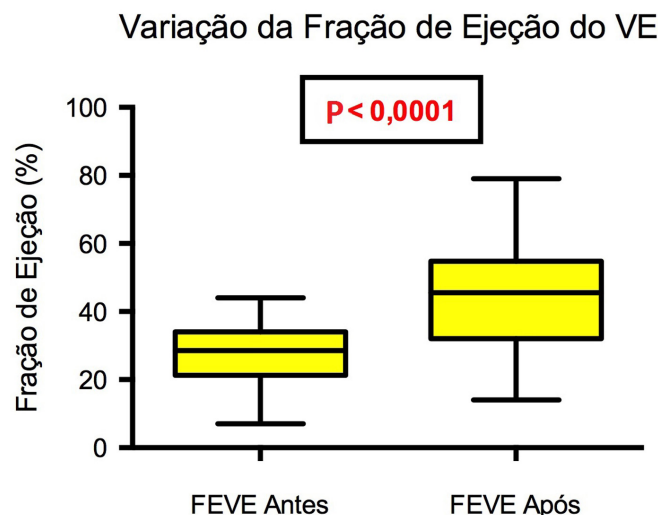


Fig. 1 – Variação da fração de ejeção dos pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, Santa Casa de São Paulo, 2013

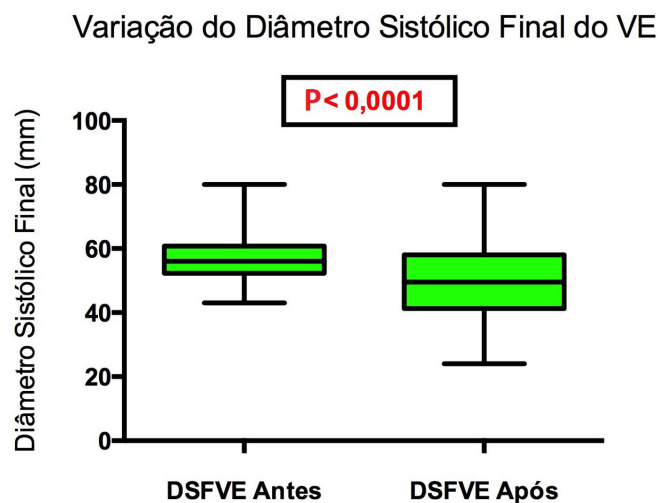


Fig. 2 – Variação do diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo dos pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, Santa Casa de São Paulo, 2013

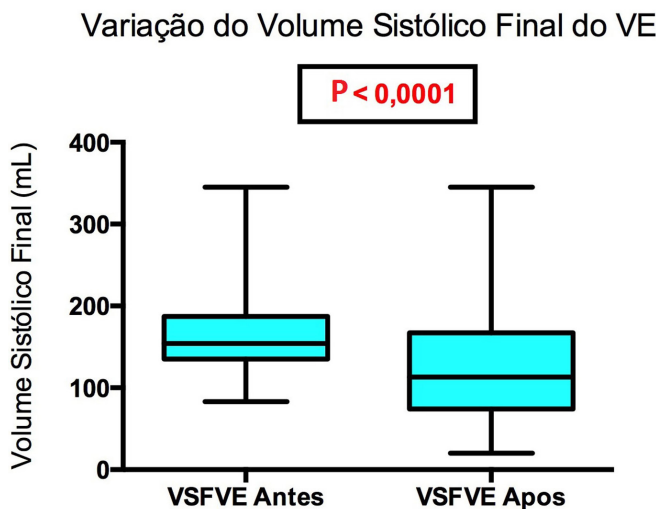


Fig. 3 – Variação do volume sistólico final do ventrículo esquerdo dos pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, Santa Casa de São Paulo, 2013

## DISCUSSÃO

A cardiomiopatia dilatada combina anormalidades primárias no músculo cardíaco, com alterações no enchimento de suas câmaras, ativação neuro-hormonal e adaptações moleculares desencadeadas pelo aumento do estresse endocárdico e pela hipertrofia. Em conjunto com essas mudanças, que afetam o miocárdio difusamente, as alterações na condução elétrica podem alterar o intervalo de condução atrioventricular ou retardar uma porção do ventrículo esquerdo em relação à outra, gerando uma dissincronia contrátil. Essa dissincronia é frequentemente observada em pacientes com o complexo QRS alargado e com bloqueio de ramo esquerdo – padrão do distúrbio de condução intraventricular.

No presente estudo, realizado de forma não controlada e não aleatorizado, observamos que 87,4% dos pacientes estavam em classe funcional I ou II ao final do seguimento, e encontramos apenas 12,6% em classe funcional III ou IV. Encontramos 33% de pacientes que não responderam à terapia de ressincronização cardíaca, dado este que é pouco superior ao encontrado em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica ou idiopática.

O aumento da FEVE observado foi de 61,9%, em média, entre o início e o final do seguimento, com redução percentual de 11,4% no diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo e 21,9% no volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

Uma série de estudos randomizados tem demonstrado que a terapia de ressincronização cardíaca leva à redução das dimensões e volume interno do ventrículo esquerdo e ao aumento da FEVE quando comparada à terapia farmacológica. Apesar da maior parte do remodelamento ocorrer entre 3 e 9 meses após a terapia de ressincronização cardíaca, ainda

ocorre remodelamento até os 18 meses [16]. Uma diminuição do volume sistólico final do ventrículo esquerdo maior que 10% após a terapia de ressincronização cardíaca foi associada a menor mortalidade em um estudo observacional [17].

Ao nível molecular, existe redução na fibrose intersticial, na citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral alfa e diminuição da apoptose celular [18]. A melhora da função ventricular após a terapia de ressincronização cardíaca também é associada com modificações favoráveis em genes que regulam o aparelho contrátil e a hipertrofia patológica do miocárdio [19].

## CONCLUSÃO

Em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, encontramos as seguintes alterações estatisticamente significativas: melhora da classe funcional; melhora da FEVE; diminuição do diâmetro sistólico final e volume sistólico final do ventrículo esquerdo ao ecodopplercardiograma.

### Papéis & responsabilidades dos autores

EFA	Desenho e execução do estudo; redação do manuscrito
EGC	Elaboração dos gráficos
APP	Revisão e orientação do texto
WLP	Revisão e elaboração do texto
SMAG	Revisão e elaboração do texto
LAR	Revisão final do artigo

## REFERÊNCIAS

1. Kirchhoff LV. Changing epidemiology and approaches to therapy for Chagas disease. *Cur Infect Dis Rep.* 2003;5(1):59-65.
2. Braz SC, Melo MF, Lorena VM, Souza WV, Gomes YM. Chagas disease in the state of Pernambuco, Brazil: analysis of admissions and mortality time series. *Rev Soc Med Trop.* 2011;44(3):318-23.
3. Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation.* 1956;14(6):1035-60.
4. Theodoropoulos TA, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol.* 2008;128(1):22-9.
5. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation.* 2007;115(9):1101-8.

6. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(11 Pt 2):1974-9.
7. Cazeau S, Gras D, Lazarus A, Ritter P, Mugica J. Multisite stimulation for correction of cardiac asynchrony. *Heart.* 2000;84(6):579-81.
8. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(7):1825-31.
9. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P, Alonso C, Gras D, Mabo P, et al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J.* 2000;140(6):862-70.
10. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation.* 1999;99(23):2993-3001.
11. 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;344(12):873-80.
12. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845-53.
13. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(8):1454-9.
14. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.
15. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49.
16. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, Magrini G, Passotti M, et al. Long-term left ventricular reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(5):480-8.
17. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvements predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2005;112(11):1580-6.
18. D'Ascia C, Cittadini A, Monti MG, Riccio G, Sacca L. Effects of biventricular pacing on interstitial remodeling, tumor necrosis factor-alpha expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *Eur Heart J.* 2006;27(2):201-6.
19. Vanderheyden M, Mullens W, Delrue L, Goethals M, Bruyne B, Wijns W, et al. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):129-36.