

ARTIGO ORIGINAL

Quem São os Super-Respondedores à Terapia de Ressincronização Cardíaca?

Who Are the Super-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy?

Eduardo Arrais Rocha,¹ Francisca Tatiana Moreira Pereira,¹ Ana Rosa Pinto Quidute,¹ José Sebastião Abreu,¹ José Wellington Oliveira Lima,² Carlos Roberto M. Rodrigues Sobrinho,¹ Maurício Ibrahim Scanavacca³

Universidade Federal do Ceará (UFC)¹, Fortaleza, CE; Universidade Estadual do Ceará (UECE)², Fortaleza, CE; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)³, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Pacientes submetidos à ressincronização cardíaca podem evoluir com padrões de resposta acima do esperado, com normalização dos parâmetros clínicos e ecocardiográficos.

Objetivo: Analisar as características clínicas e ecocardiográficas desta população de super-respondedores, comparando-as com os demais pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca.

Métodos: Estudo de coorte observacional, prospectivo, envolvendo 146 pacientes, consecutivamente submetidos a implantes de ressincronizador cardíaco. Para comparação das variáveis, foram realizados o teste exato de Fisher e o teste de Mann-Whitney. Foram considerados super-respondedores os pacientes com fração de ejeção > 50 % e classe funcional I/II (*New York Heart Association*) após 6 meses da terapia de ressincronização cardíaca.

Resultados: A idade média foi de 64,8 ± 11,1 anos, sendo 69,8% do sexo masculino, com mediana da fração de ejeção de 29%, sendo 71,5% com bloqueio de ramo esquerdo, 12% com bloqueio de ramo direito associado a bloqueios divisionais; 16,3% com marca-passo cardíaco definitivo, 29,3% com miocardiopatia isquêmica, 59,4% com miocardiopatia dilatada e 11,2% com miocardiopatia chagásica. Foram observados 24 (16,4%) super-respondedores, sendo que 13 (8,9%) apresentaram normalização da fração de ejeção, dos diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo e da classe funcional. Quando comparados com os pacientes não super-respondedores, em relação às características pré-implante, os super-respondedores apresentaram-se mais no sexo feminino (58,3% vs. 22,8%; p = 0,002), maior índice de massa corporal (26,8 vs. 25,5; p = 0,013), maior fração de ejeção basal (31,0 vs. 26,9; p = 0,0003) e menores diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo (65,9 mm vs. 72,6 mm; p = 0,0032). Dez pacientes (41,6% dos super-respondedores) com bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional evoluíram como super-respondedores, entretanto apenas um paciente com doença de Chagas e apenas na primeira avaliação.

Conclusões: Os super-respondedores apresentaram cardiopatia de base menos avançada e sem diferenças em relação ao tipo de distúrbio de condução basal. Pacientes com bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional, mas sem cardiopatia chagásica podem também evoluir como super-respondedores. (*Int J Cardiovasc Sci.* 2017;30(1):61-69)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca Congestiva, Terapia de Ressincronização Cardíaca, Ecocardiografia, Desfibriladores Implantáveis.

Abstract

Background: Patients submitted to cardiac resynchronization may develop response patterns that are higher than expected, with normalization of clinical and echocardiographic parameters.

Objective: To analyze the clinical and echocardiographic characteristics of this population of super-responders, comparing them with the other patients submitted to cardiac resynchronization therapy.

Methods: A prospective, observational cohort study involving 146 patients consecutively submitted to cardiac resynchronization implants. Fisher's exact test and Mann-Whitney test were performed to compare the variables. Patients with ejection fraction > 50% and functional class I/II (*New York Heart Association*) were considered super-responders after 6 months of cardiac resynchronization therapy.

Correspondência: Eduardo Arrais Rocha

Av. Padre Antônio Tomás, 3.535/1.301. CEP: 60192-120, Fortaleza, CE – Brasil
E-mail: eduardoa@cardiol.br; eduardoarraisrocha@gmail.com

Results: Mean age was 64.8 ± 11.1 years, with 69.8% of males, with a median ejection fraction of 29%, 71.5% with left bundle-branch block, 12% with right bundle-branch block associated with hemiblocks; 16.3% wearing a definitive cardiac pacemaker, 29.3% with ischemic cardiomyopathy, 59.4% with dilated cardiomyopathy, and 11.2% with Chagasic cardiomyopathy. Twenty-four (16.4%) super-responders were observed, and 13 (8.9%) showed normalization of the ejection fraction, left ventricular diastolic diameters and functional class. When compared to the non-super-responder patients, in relation to the pre-implantation characteristics, the super-responders were more often females (58.3% vs. 22.8%, $p = 0.002$), had higher body mass index (26.8 vs. 25.5, $p = 0.013$), higher baseline ejection fraction (31.0 vs. 26.9, $p = 0.0003$), and lower left ventricular diastolic diameters (65.9 mm vs. 72.6 mm, $p = 0.0032$). Ten patients (41.6% of super-responders) with right bundle-branch block and hemiblock progressed to super-responders, although there was only one patient with Chagas' disease among them, and only at the first assessment.

Conclusions: Super-responders had less advanced heart disease at baseline and no differences regarding the type of conduction disorder at baseline. Patients with right bundle-branch block and hemiblock, but without Chagasic heart disease may also progress as super-responders. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(1):61-69)

Keywords: Heart Failure; Cardiac Resynchronization Therapy; Echocardiography; Defibrillators, Implantable.

(Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>)

Introdução

A Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) tem mostrado bons resultados no tratamento da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) em pacientes com distúrbio de condução, disfunção ventricular esquerda acentuada e classes funcionais (CF) II, III e IV ambulatorial da *New York Heart Association* (NYHA), sendo incluída como classe I e maior Nível de Evidência científica nas diversas diretrizes de implantes de dispositivos cardíacos e de ICC.¹

Entretanto, 30 a 40% dos pacientes podem não apresentar boa evolução após a TRC, sendo denominado não respondedores. A classificação de respondedores e não respondedores é muito heterogênea nos diversos trabalhos realizados.² Estão em questão os fatos de ainda não se dispor de um critério de definição de resposta adequado à TRC e de não ser possível definir os fatores preditores de resposta com precisão e consenso.^{2,3}

Alguns autores descreveram grupos de pacientes que evoluíram com respostas acima do esperado, com normalização da função ventricular esquerda, da CF e dos diâmetros ventriculares, sendo denominados de hiper-respondedores ou Super-Respondedores (SRR), variando entre 9 a 21% nos diversos trabalhos.⁴⁻⁶ As características desses pacientes tem sido motivo de estudos, sendo a super-resposta interpretada como uma possível miocardiopatia induzida pelo dissincronismo cardíaco, provocada pelo distúrbio de condução intra-ventricular.⁷ Preditores de super-resposta são sexo feminino, cardiopatia não isquêmica (cardiopatia chagásica não incluída) e Bloqueio de Ramo Esquerdo (BRE).⁸

Este estudo teve como objetivo analisar as características clínicas e ecocardiográficas de uma coorte de pacientes submetidos a implantes de resincronizador cardíaco que

evoluíram como SRR, comparando-os com os demais pacientes implantados no mesmo período.

Métodos

Tratou-se de um estudo prospectivo, observacional, unicêntrico, de uma coorte de 146 pacientes consecutivamente submetidos a implantes de resincronizadores cardíacos, em um hospital universitário terciário no período de 3 anos. Foram excluídos da análise apenas os pacientes que não conseguiram sucesso no implante do eletrodo no seio coronário.

As indicações de implantes foram para pacientes com Fração de Ejeção (FE) $\leq 35\%$, CF III ou IV ambulatorial (NYHA), distúrbio intraventricular de condução com largura do QRS ≥ 120 ms e tratamento otimizado para ICC.

Os pacientes foram divididos em dois grupos após análise clínica e ecocardiográfica no primeiro ano. O Grupo I era de SRR e o Grupo II de Não Super-Respondedores (NSRR). Os pacientes que evoluíram a óbito antes do término do protocolo foram considerados como do Grupo II. Os pacientes que não mantiveram o padrão definido como SRR durante o segundo ano de avaliação, foram mantidos no Grupo I e suas características foram analisadas. Não ocorreram perdas de seguimento nos dois grupos.

Pacientes em CF I ou II e FE $\geq 50\%$ após 6 meses de implante foram considerados SRR.⁵

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e ecocardiográfica no primeiro ano (6 a 12 meses) do implante e no segundo ano (18 a 24 meses), além de retornos clínicos a cada 4 meses para otimização terapêutica e programação dos dispositivos implantados. As características dos pacientes incluídos são demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1 – Descrição das variáveis basais

Variáveis basais	Resultados
Sexo masculino	69,8%
Sexo feminino	30,2%
Idade	64,8 ± 11,1
CF III	68,1%
CF IV	31,9%
Uso de betabloqueador	88,7%
Uso de IECA	97,4%
Uso de altas dose diuréticos	31,9%
IMC	25,8 ± 4,1
Caquexia cardíaca	6,36%
Número de internações prévias	108
Pelo menos 1 internação	64,3%
Cardiopatia chagásica	11,2%
Cardiopatia isquêmica	29,3%
Cardiopatia dilatada	59,4%
Eixo do QRS direita	1,8%
Eixo do QRS esquerda	87,0%
Eixo normal	10,1%
Largura do QRS prévio	160ms
Largura do QRS pós-implante	140ms
Delta do QRS	28,6 ± 24,8
Fibrilação atrial	12%
BRE	71,55%
BRD com bloqueios divisionais	12%
Ritmo de marca-passo	16,3%
Portador de marca-passo	28,3%
Fração de ejeção	29%
DD, grau	
IV	11,8%
III	29,7%
II	23,7%
I	34,6%
IM leve	50,4%
IM moderada	30,4%
IM severa	15,6%
Disfunção de VD	20,9%
DDVE	70 mm
PA sistólica	115 ± 17 mmHg
PA diastólica	70 mmHg
Veia posterolateral	45,4%
Veia anterolateral	52,5%
Dissincronismo*	80, 4%
Creatinina	1,1 mg / dL
CDI	54,2%

As larguras do QRS pré e pós-implante, o tamanho da onda R na derivação V1 nos pacientes com BRE, a fração de ejeção e o DDVE foram expressos em medianas (variáveis não normais). A idade e o IMC foram apresentados em médias com desvio padrão. *Dissincronismo analisado em 46 pacientes. CF: classe funcional; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; IMC: índice de massa corporal; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; DD: disfunção diastólica; IM: insuficiência mitral; VD: ventrículo direito; DDVE: diâmetro diastólico ventrículo esquerdo; PA: pressão arterial

As larguras do QRS pré e pós-implante, o tamanho da onda R na derivação V1 nos pacientes com BRE, a fração de ejeção e o DDVE foram expressos em medianas (variáveis não normais). A idade e o IMC foram apresentados em médias com desvio padrão. *Dissincronismo analisado em 46 pacientes. CF: classe funcional; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; IMC: índice de massa corporal; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; DD: disfunção diastólica; IM: insuficiência mitral; VD: ventrículo direito; DDVE: diâmetro diastólico ventrículo esquerdo; PA: pressão arterial.

Variáveis analisadas

Foram analisadas as seguintes variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas: variáveis clínicas – idade, sexo, Índice de Massa Corporal (IMC), presença de caquexia cardíaca, CF da NYHA, cardiopatia de base, veia cardíaca em que o eletrodo do Ventrículo Esquerdo (VE) foi posicionado, concentrações plasmáticas de creatinina, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, uso de altas doses de diuréticos de alça (≥ 80 mg ao dia de furosemida), internações por ICC; variáveis eletrocardiográficas – presença de fibrilação atrial, tipo de bloqueio, ritmo de marca-passo cardíaco, presença de Bloqueio Atrioventricular (BAV) de primeiro grau, duração do QRS, medida do estreitamento do QRS aferida após o implante (delta do QRS), eixo do QRS no plano frontal, antes e após o implante; variáveis ecocardiográficas: diâmetros diastólicos e sistólicos do VE, FE pelo método de Simpson, grau de disfunção diastólica de I a IV, grau de insuficiência mitral de I a III, presença de disfunção de ventrículo direito, presença e tipo de dissincronismo cardíaco.

Foram seguidas as normas das diretrizes americanas de ecocardiografia, para análise dos parâmetros ecocardiográficos e dos parâmetros de dissincronismo.^{9,10} As recomendações para estudos clínicos envolvendo ecocardiografia foram rigorosamente seguidas, de acordo com esta específica diretriz americana.¹⁰ Foi utilizado o aparelho de ecocardiografia da GE, modelo Vivid 7® (GE Healthcare, Fairfield, CT, USA). Os médicos realizadores dos exames estavam blindados em relação aos achados clínicos e ecocardiográficos prévios do paciente, e tinham experiência na avaliação de pacientes, como os incluídos no estudo.

As variáveis selecionadas para comporem os modelos representavam parâmetros relevantes, práticos

e convencionais na avaliação eletrocardiográfica e ecocardiográfica de pacientes com miocardiopatia – várias já com demonstrações de relação positiva com a melhora clínica e/ou prognóstica.¹¹

A análise da função sistólica foi realizada pelo método de Simpson, no modo bidimensional duas e quatro câmaras, seguida pela média. Os diâmetros ventriculares foram obtidos no modo M, segundo padronizações das diretrizes.¹⁰ A função do ventrículo direito foi analisada de forma qualitativa, diferenciada entre a presença ou ausência de qualquer grau de disfunção.

A análise da função diastólica foi realizada pela avaliação do fluxo mitral (em repouso e após manobra de Valsalva), do Doppler tecidual, da velocidade de propagação do fluxo pelo modo M em cores, sendo classificada em quatro diferentes graus de disfunção diastólica (I para leve; II para moderado ou pseudonormal; III para acentuado ou padrão restritivo; e IV para grave ou padrão restritivo irreversível).

O grau de regurgitação mitral foi avaliado por meio do Doppler colorido, conforme o percentual de preenchimento do átrio esquerdo. No refluxo leve, o percentual era menor que 20%, no moderado entre 20% e 40%, e valores acima deste percentual foram considerados importantes. Neste contexto prático, o efeito Coanda foi interpretado como refluxo moderado, quando restrito à parede lateral do átrio e, como acentuado, quando estendia-se pelo polo superior do átrio esquerdo.

Análise estatística

Realizou-se o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para classificação das variáveis normais. As variáveis creatinina, pressão arterial diastólica, comprimento da onda R, largura do QRS, FE e Diâmetro Diastólico ventrículo Esquerdo (DDVE) não tiveram distribuição normal.

O comportamento das variáveis de interesse foi comparado por meio dos teste de Mann-Whitney para as variáveis ordinais, discretas e contínuas, e o teste exato de Fisher e suas extensões, para as variáveis categóricas, com nível de significância de 5% para determinar os comportamentos estatisticamente diferentes nos dois grupos. Os dados foram analisados pelo programa de computação Stata/SE version 12.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) e pelo R *software* (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa clínica do hospital universitário, e todos os pacientes foram submetidos ao consentimento livre e esclarecido. O protocolo de estudo seguiu as normas éticas da declaração de Helsinki.

Resultados

Ocorreram 30 óbitos durante o seguimento de $34,0 \pm 17,9$ meses, o que representa 23,1% de mortalidade total. Analisando todos os pacientes em conjunto, 88,6% melhoraram pelo menos um grau na CF (NYHA); 51,7% reduziram o número de internações hospitalares por ICC; 50% melhoraram mais que 5% em valores absolutos na FE e 87% reduziram mais que 5 mm dos DDVE. Dos 46 pacientes avaliados para a presença de dissincronismo, 37 (80,4%) tinham algum grau de dissincronismo prévio; 35 (76%) intraventricular, 16 (34,7%) interventricular, 15 (32,6%) atrioventricular e 9 (19,5%) não tinham dissincronismo.

Foram observados 24 (16,3%) SRR (Grupo I) e 13 (8,8%) pacientes apresentaram normalização da FE, diâmetros diastólicos do VE e da CF. Quando comparados com os NSRR (Grupo II) em relação às características basais, pré-implante, pacientes do Grupo I tinham mais mulheres (58,3% vs. 22,8%; $p = 0,002$), maior IMC (26,8 vs. 25,5; $p = 0,013$), maior FE basal (31,0% vs. 26,9%; $p = 0,0003$) e menor DDVE (65,9 mm x 72,6 mm; $p = 0,0032$) (Tabelas 2 e 3).

Os SRR tinham uma maior incidência de dissincronismo pré-implante à nível de 10% de significância ($p = 0,072$) e menor percentual de paciente em uso de altas doses de diuréticos de alça ($p = 0,087$). Em relação ao tipo de cardiopatia, não ocorreram diferenças quando comparados os três tipos simultaneamente (cardiomiopatia dilatada – MCD, cardiomiopatia chagásica e cardiomiopatia isquêmica). Quando analisadas MCD vs. outras miocardiopatias em conjunto, os SRR mostraram uma maior incidência de MCD ($p = 0,035$).

Dez pacientes (41,6% do total de SRR) com Bloqueio de Ramo Direito (BRD) e Bloqueio Divisional (BD) tornaram-se SRR, sem diferenças em relação aos pacientes com BRE próprio ou BRE induzido pela estimulação. Quando analisamos BRE próprio vs. BRD/BD e BRE induzido, os SRR mostraram menor incidência de BRE próprio ($p = 0,043$).

Tabela 2 – Comparação das variáveis numéricas entre o Grupo I, dos Super-Respondedores (SRR), e do Grupo II, dos Não Super-Respondedores (NSRR) pré-implante

Variável	Grupo I	Grupo II	Valor de p
IMC (kg/m ²)	26,8 ± 4,6	25,5 ± 3,9	0,013*
Idades (anos)	65,2 ± 7,6	64,7 ± 11,9	0,994
Largura do QRS	162,6 ± 20,0	166,2 ± 23,8	0,644
Largura do QRS pós implante	124,3 ± 13,7	129,7 ± 22,3	0,706
Delta QRS	38,1 ± 17,0	26,2 ± 26,0	0,673
Fração de ejeção	31,0 ± 3,5	26,9 ± 5,1	0,0003*
DDVE	65,9 ± 8,3	72,6 ± 9,8	0,0032*
Creatinina	0,97 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,75
Pressão diastólica	75,0 ± 9,7	70,8 ± 11,5	0,77
Pressão sistólica	120,4 ± 18,9	113,7 ± 16,3	0,65

*Variável significativa a nível de 5%. IMC: índice de massa corporal; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

Tabela 3 – Comparação das variáveis categóricas nos entre o Grupo I, dos Super-Respondedores (SRR), e do Grupo II, dos Não Super-Respondedores (NSRR) pré-implante

Variável	Grupo I (%)	Grupo II (%)	Valor de p
Feminino	58,3	22,8	0,002*
Caquexia	8,3	5,8	0,645
Chagas vs. outras cardiopatias	4,1 vs. 95,8	13,0 vs. 86,9	0,29
MCD vs. outras cardiopatias	79,1 vs. 20,8	54,3 vs. 45,6	0,035*
BRE/MP vs. BRD/BD	87,5 vs. 12,5	88,0 vs. 11,9	≈ 1
BRE vs. BRD/BD/MP	54,1 vs. 45,8	76,0 vs. 23,9	0,043*
BAV 1º grau	42,6	26,0	0,160
Fibrilação atrial	16,6	10,8	0,483
CF III vs. IV	62,5 vs. 37,5	69,5 vs. 30,4	0,623
Disfunção de VD	22,7	20,2	0,775
Grau de disfunção diastólica III/IV	47,3	33,3	0,293
Grau de IM I/II/III	66,6 vs. 20,8 vs. 8,3	50 vs. 32,6 vs. 17,3	0,115
Dissincronismo	90	75	0,072†
Internação por ICC	62,5	64,8	0,815
Veia coronária AL vs. PL	56,5 vs. 43,4	63,1 vs. 36,8	0,628
Marca-passo prévio	37,5	26,0	0,312
Betabloqueador	87,5	89,1	0,730
IECA	95,8	97,8	0,504
≥80 mg furosemida	16,6	35,8	0,087†

*Variável significativa a nível de 5%; † variável significativa a nível de 10%. MCD: miocardiopatia dilatada; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; MP: marcapasso; BRD: bloqueio de ramo direito; BD: bloqueios divisionais; BAV: bloqueio atrioventricular; CF: classe funcional; VD: ventrículo direito; IM: insuficiência mitral; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; AL: anterolateral; PL: posterolateral; IECA: inibidor da enzima de conversão.

No grupo de pacientes com cardiomiopatia chagásica (11,2%) submetido à TRC, somente 15,3% tinham BRD/BD; 30,7% tinham ritmo de estimulação artificial e 54% tinham BRE. Somente um paciente com doença de Chagas evoluiu como SRR e de forma temporária, limitada à primeira avaliação.

Um paciente no grupo SRR perdeu comando do eletrodo do seio coronário durante o terceiro ano após implante, apresentando piora clínica e hemodinâmica. Após implante do novo eletrodo epicárdico, houve nova normalização da função ventricular esquerda e dos diâmetros diastólicos com 4 meses.

Dos 15 pacientes com completa normalização clínica e ecocardiográfica, somente dois foram observados tardiamente (no segundo ano de avaliação), enquanto entre os outros nove pacientes SRR, mas sem completa normalização de todos os parâmetros, cinco ocorreram tardiamente e dois de forma transitória, limitada ao primeiro ano de avaliação.

Em relação à função diastólica, dois pacientes desenvolveram grau II de disfunção diastólica e os demais, grau I. Todos os SRR evoluíram para grau I de insuficiência mitral. Nenhum paciente com completa normalização de FE, DDVE e CF migrou para o Grupo II durante o seguimento.

Três pacientes no SRR faleceram: um devido à câncer de mama, outro por infecção respiratória e outro foi transplantado por arritmia ventricular incessante e faleceu no pós-operatório.

Discussão

Os SRR foram predominantemente pacientes do sexo feminino, com provável melhor estado nutricional, maior FE e menores DDVE. Pacientes com menor uso de altas doses de diuréticos de alça (≥ 80 mg furosemida ao dia) e maior grau de dissincronismo pré-implante mostraram tendência a resultados estatísticos significativos, quando comparados aos NSRR.

A cardiopatia menos avançada tem mostrado melhores resultados na TRC, sendo evidenciados bons resultados nos estudos recentes com pacientes em CF II, e resultados desapontadores em subanálises de pacientes em CF IV, particularmente quando internados ou dependentes de drogas vasoativas. O resultado deste estudo corrobora o de outros que também demonstraram padrões de hiper-resposta em cardiopatias menos avançadas.^{5,6,12}

No estudo MADIT-CRT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy*), em paciente com sintomas leves de insuficiência cardíaca, o sexo feminino, a ausência de infarto, o BRE, QRS > 150 ms, IMC < 30 kg/m² e reduzido volume atrial esquerdo foram preditores de SRR.⁸ Nosso estudo incluiu um grupo de pacientes com ICC muito sintomática, com 64% dos pacientes já tendo sido internados por ICC descompensada recentemente. Estas diferenças nas características da população podem explicar algumas diferenças nos resultados observados.

Os pacientes com BRD + BD apresentaram super-resposta sem diferenças em relação ao BRE ou a pacientes com BRE induzido pela estimulação cardíaca. Quando analisamos o BRE convencional face dos demais padrões eletrocardiográficos (ramo direito e BRE induzido pelo MP), observamos menor chance dos SRR com BRE convencional. Tais resultados mostram diferenças em relação à literatura, que demonstra uma nítida vantagem do BRE clássico nos resultados da TRC. Entretanto, em relação a hiper-resposta ou super-resposta, os trabalhos não são consensuais nesta conclusão. Acreditamos que os pacientes do nosso estudo com BRD, por terem BD associados e QRS mais alargados (mediana de 160 ms), devem ter significativos graus de dissincronismo, o que poderia justificar a ausência de diferença. Outra razão pode ser em decorrência do menor número de pacientes analisados no nosso estudo, determinando uma limitação estatística.

Entretanto, em um estudo com 200 pacientes portadores de ICC, Haghjoo et al.¹³ avaliaram 110 pacientes com BRD com ou sem BD Anterossuperior Esquerdo (BDASE) e 90 pacientes com BRE. Dissincronia mecânica foi pesquisada por meio do Doppler tecidual ao ecocardiograma. Pacientes com BRD isolado apresentaram menor prevalência (33%) de dissincronia interventricular (definida por um atraso maior que 40 ms, nos intervalos de pré-ejeção aórtica e pulmonar) que pacientes com BRE (54%) ou BRD mais BDASE (50%), com significância estatística. Quanto à dissincronia intraventricular (definida por desvio padrão dos intervalos de pré-ejeção de 12 segmentos maior que 34 ms), esta foi mais prevalente nos pacientes com BRE (58%) do que naqueles com BRD (28%) ou BRD com BDASE (42%), com $p < 0,001$. A presença de dissincronia intraventricular, neste caso considerada importante preditora de resposta à ressincronização, não pôde ser correlacionada à presença do BD: pacientes com BRD, com ou sem BDASE, não demonstraram diferença estatística.¹³

Até o momento, a maior parte do volume de informações que se tem acumulado, referente ao papel da TRC no tratamento da ICC, provém de estudos que avaliaram pacientes predominantemente com BRE. Os pacientes com BRD tiveram pouca representatividade nos ensaios clínicos (menos de 15%) e, portanto, pouco se pode inferir de forma definitiva, quanto à eficácia da ressincronização neste cenário.^{14,15} Nosso estudo demonstra que paciente com BRD quando associado a BD podem também apresentar-se como hiper-respondedores, especialmente na ausência de cardiopatia chagásica.

Apesar das mudanças induzidas pela dissincronia serem propostas como condição essencial para a resposta à ressincronização, o efeito desta terapia pode ser mediado por outras vias, como o grau prévio de disfunção diastólica e de dilatação ventricular.¹⁶ O estudo multicêntrico PROSPECT (*Predictors of Response to cardiac Resynchronization Therapy*) não conseguiu correlacionar os diferentes tipos de dissincronismo, avaliados por 12 parâmetros ecocardiográficos, com a resposta à TRC, tendo como justificativas as variabilidades nas técnicas utilizadas e as formas de interpretação dos métodos.¹⁷ No entanto, no subgrupo de SRR, o estudo PROSPECT demonstrou maior incidência de dissincronismo prévio, além de maior grupo de mulheres, cardiopatia não isquêmica e QRS mais largos.¹⁸

O remodelamento reverso do VE tem sido usado como padrão para definir resposta na maior parte dos novos estudos.^{2,19,20} Pacientes com encurtamento do volume sistólico final do VE > 10%, em análises de 3 a 6 meses, seriam considerados respondedores; maior que 15%, hiper-respondedores; e abaixo de 10%, não respondedores, com sensibilidade de 70% e especificidade de 70% em prever mortalidade total. Para mortalidade cardíaca, a sensibilidade foi de 87% e a especificidade de 69%. Outros estudos usaram o volume sistólico final do VE > 30% para definir SRR e, mais classicamente, a normalização da FE¹² associada à redução na CF.⁵

Quando se comparou a MCD vs. outras cardiopatias, observou-se, como descrito na literatura, maior chance de hiper-resposta na MCD. O grau de fibrose observado em pacientes com miocardiopatia isquêmica e chagásica poderia explicar tais achados. Porém, estes pacientes não foram submetidos previamente à avaliação de viabilidade cardíaca ou exames de ressonância magnética nuclear para confirmar tal hipótese. A cardiopatia chagásica tem sido implicada como menor grau de resposta na TRC,

provavelmente relacionada a maior gravidade própria desta cardiopatia e maior incidência de BRD.²¹ Em nosso estudo, 15,3% dos pacientes com doença de Chagas incluídos tinham BRD, e somente um evoluiu como SRR e de forma transitória.

As razões para melhores respostas para o sexo feminino no grupo submetido à TRC e de melhores resultados para o sexo masculino para o grupo submetidos a implantes de desfibrilador interno têm levantado discussões na literatura, sem conclusões definitivas. Observamos também maior IMC no grupo de SRR, o que poderia refletir melhor estado nutricional e consequentemente cardiopatia menos avançada, mas as diferenças numéricas apresentadas são clinicamente difíceis de serem valorizadas, podendo ser reflexos de pequenas variações de retenção volêmica.

O uso de altas doses de diuréticos de alça tem se mostrado ser um marcador de gravidade na miocardiopatia, inclusive no grupo de pacientes submetidos à TRC, quando analisada antes do implante e também 1 ano após à TRC.²² A presença de uma maior incidência no grupo de NSRR pode refletir este aspecto.

Em relação ao tempo de normalização da função cardíaca, a maior parte dos SRR apresentaram estes resultados no primeiro ano, tendo uma pequena taxa evoluído com leve piora nos parâmetros no segundo ano. Portanto, o padrão de SRR ocorre mais frequentemente nos primeiros 12 meses após a TRC, achado também observado em outros estudos.²³

A possibilidade de normalização da função cardíaca em 15 a 20% dos paciente submetidos à TRC tem sido uma achado intrigante e animador, considerando serem pacientes graves, e com prognóstico ruim a médio e longo prazo.⁷ Cay et al.²⁴ demonstraram a recorrência da miocardiopatia e piora da função ventricular no grupo dos SRR quando a estimulação multissítio foi desligada. Assim, faz-se necessário analisar com maior profundidade o grupo de hiper ou SRR. Eles podem representar um importante alvo na TRC, constituindo a possibilidade de cura em um subgrupo de pacientes.

Limitações

O estudo foi unicêntrico, envolveu uma população não volumosa de 147 pacientes submetidos à TRC e analisou 24 (16,3%) SRR. Não foram realizadas análise intra e interobservadores nas mensurações das variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas.

A análise de dissincronia foi realizada apenas em 46 pacientes, sem a possibilidade de análise estatística de subgrupos. Não foram realizados ajustes do intervalo atrioventricular (AV) pelo ecocardiograma após o implante. Não foram realizadas avaliações de viabilidade ou fibrose pela ressonância magnética antes do implante. Novas técnicas ecocardiográficas, como o *strain*, não foram avaliadas. Pacientes com BRD isolados não foram incluídos na análise. O estudo não teve poder estatístico de análises de mortalidade entre os grupos estudados.

Conclusão

Os super-respondedores representaram 16,4% dos pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca, sendo 8,9% com normalização da classe funcional, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e fração de ejeção. Estes pacientes apresentavam cardiopatia de base menos avançada e sem diferenças em relação ao tipo de distúrbio de condução basal.

Pacientes com bloqueio de ramo direito associado a bloqueios divisionais esquerdos podem também evoluir com super-resposta. A cardiopatia chagásica teve menor probabilidade de super-resposta, mesmo com bloqueio do ramo esquerdo.

Referências

1. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, Dimarco JP, Dunbar SB, Estes NA 3rd, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1297-313.
2. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schlij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112(11):1580-6.
3. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation*. 2007;115(16):2136-44.
4. Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V, Etienne Y, Blanc JJ. Cardiac resynchronization therapy: "nonresponders" and "hyperresponders". *Heart Rhythm*. 2008;5(2):193-7.
5. 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(3):350-5.
6. António N, Teixeira R, Coelho L, Lourenço C, Monteiro P, Ventura M, et al. Identification of 'super-responders' to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace*. 2009;11(3):343-9.
7. Blanc JJ, 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. *Europace*. 2005;7(6):604-10.
8. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al; MADIT-CRT Executive Committee. 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(25):2366-73.
9. Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al; American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. 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.
10. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(10):1086-119.
11. Yu CM, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy: state of the art 2013. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1396-403.
12. Zaroui A, Reant P, Donal E, Mignot A, Bordachar P, Deplagne A, et al. Identification and characterization of super-responders to cardiac resynchronization therapy: an echocardiographic study. *Circulation*. 2008;118:5-781.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rocha EA, Pereira FTM, Abreu JS, Lima JWO, Rodrigues Sobrinho CRM, Scanavacca MI. Obtenção de dados: Rocha EA, Pereira FTM. Análise e interpretação dos dados: Rocha EA, Pereira FTM, Quidute ARP, Abreu JS, Lima JWO, Scanavacca MI. Análise estatística: Rocha EA, Quidute ARP, Abreu JS, Lima JWO. Obtenção de financiamento: Rocha EA. Redação do manuscrito: Rocha EA, Quidute ARP, Rodrigues Sobrinho CRM, Scanavacca MI.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por CAPES e FUNCAP.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado em Cardiologia pela Universidade de São Paulo e Universidade Federal do Ceará.

13. Haghjoo M, Bagherzadeh A, Farahani MM, Haghghi ZO, Sadr-Ameli MA. Significance of QRS morphology in determining the prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients eligible for cardiac resynchronization: particular focus on patients with right bundle branch block with and without coexistent left-sided conduction defects. *Europace*. 2008;10(5):566-71.
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. 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.
16. Tang WH, Mullens W, Borowski AG, Tong W, Shrestha K, Troughton RW, et al. Relation of mechanical dyssynchrony with underlying cardiac structure and performance in chronic systolic heart failure: implications on clinical response to cardiac resynchronization. *Europace*. 2008;10(12):1370-4.
17. 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.
18. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (predictors of response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J*. 2009;30(20):2470-7.
19. Cleland JG, Ghio S. The determinants of clinical outcome and clinical response to CRT are not the same. *Heart Fail Rev*. 2012;17(6):755-66.
20. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(6):483-90.
21. Martinelli Filho M, de Lima Peixoto G, de Siqueira SF, Martins SA, Nishioka SAD, Costa R, et al. Cardiac resynchronization therapy in chronic chagasic cardiomyopathy: a good clinical response and the worst prognosis. *RELAMPA. Rev Lat-Am Marcapasso Arritm*. 2013;26(1):33-8.
22. Rocha EA, Pereira FT, Abreu JS, Lima JW, Monteiro Mde P, Rocha Neto AC, et al. Development and validation of predictive models of cardiac mortality and transplantation in resynchronization therapy. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(4):399-409.
23. 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(3):363-71.
24. Cay S, Ozeke O, Ozcan F, Aras D, Topaloglu S. Mid-term clinical and echocardiographic evaluation of super-responders with and without pacing: the preliminary results of a prospective, randomized, single-centre study. *Europace*. 2016;18(6):842-50.