

# Parâmetros Ecocardiográficos Preditores de Pior Evolução após a Terapia de Ressincronização Cardíaca

## Echocardiographic Predictors of Worse Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy

Eduardo Arrais Rocha<sup>1,2</sup>, Francisca Tatiana Moreira Pereira<sup>2</sup>, José Sebastião Abreu<sup>2</sup>, José Wellington O. Lima<sup>3</sup>, Marcelo de Paula M. Monteiro<sup>2</sup>, Almino Cavalcante Rocha Neto<sup>2</sup>, Ana Rosa Pinto Quidute<sup>2</sup>, Camilla Viana A. Goés<sup>1</sup>, Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho<sup>2</sup>, Maurício Ibrahim Scanavacca<sup>1</sup>

Universidade de São Paulo – USP<sup>1</sup>, São Paulo, SP; Universidade Federal do Ceará – UFC<sup>2</sup>; Universidade Estadual do Ceará – UECE<sup>3</sup>, Fortaleza, CE – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é um tratamento recomendado pelas principais diretrizes mundiais. Entretanto, 30%-40% dos pacientes selecionados não respondem ao tratamento.

**Objetivo:** Elaborar um modelo ecocardiográfico preditor de risco de óbito cardíaco ou transplante (Tx) após 1 ano da TRC.

**Método:** Estudo observacional, prospectivo, com inclusão de 116 pacientes, sendo 69,8% do sexo masculino, com idade de  $64,89 \pm 11,18$  anos, CF III (68,1%) e IV ambulatorial (31,9%), bloqueio de ramo esquerdo em 71,55%, e mediana da fração de ejeção (FE) de 29%. Avaliações foram feitas no período pré-implante e 6-12 meses após, e correlacionadas com mortalidade cardíaca/Tx no final do seguimento. Foram realizadas análises de regressão de Cox e logística, com a curva ROC e de sobrevivência de Kaplan-Meier. O modelo foi validado internamente pelo “bootstrapping”.

**Resultados:** Ocorreram 29 (25%) óbitos/Tx durante o seguimento de  $34,09 \pm 17,9$  meses. A mortalidade cardíaca/Tx foi de 16,3%. No modelo multivariado de Cox, as variáveis FE < 30%, disfunção diastólica grau III/IV e regurgitação mitral grau III, aferidas com 6-12 meses, relacionaram-se independentemente a aumento de mortalidade cardíaca ou Tx, com razões de risco de 3,1, 4,63 e 7,11, respectivamente. A área sob a curva ROC foi de 0,78.

**Conclusão:** FE menor que 30%, disfunção diastólica grave e regurgitação mitral severa indicam pior prognóstico após 1 ano da TRC, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas na presença da combinação de duas dessas variáveis. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(6):552-559)

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca / mortalidade; Ecocardiografia; Marca-Passo Artificial; Terapia de Ressincronização Cardíaca; Fatores de Risco.

### Abstract

**Background:** Cardiac resynchronization therapy (CRT) is the recommended treatment by leading global guidelines. However, 30%-40% of selected patients are non-responders.

**Objective:** To develop an echocardiographic model to predict cardiac death or transplantation (Tx) 1 year after CRT.

**Method:** Observational, prospective study, with the inclusion of 116 patients, aged  $64.89 \pm 11.18$  years, 69.8% male, 68.1% in NYHA FC III and 31.9% in FC IV, 71.55% with left bundle-branch block, and median ejection fraction (EF) of 29%. Evaluations were made in the pre-implantation period and 6-12 months after that, and correlated with cardiac mortality/Tx at the end of follow-up. Cox and logistic regression analyses were performed with ROC and Kaplan-Meier curves. The model was internally validated by bootstrapping.

**Results:** There were 29 (25%) deaths/Tx during follow-up of  $34.09 \pm 17.9$  months. Cardiac mortality/Tx was 16.3%. In the multivariate Cox model, EF < 30%, grade III/IV diastolic dysfunction and grade III mitral regurgitation at 6-12 months were independently related to increased cardiac mortality or Tx, with hazard ratios of 3.1, 4.63 and 7.11, respectively. The area under the ROC curve was 0.78.

**Conclusion:** EF lower than 30%, severe diastolic dysfunction and severe mitral regurgitation indicate poor prognosis 1 year after CRT. The combination of two of those variables indicate the need for other treatment options. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(6):552-559)

**Keywords:** Heart Failure/ mortality; Echocardiography; Pacemaker, Artificial; Cardiac Resynchronization Therapy; Risk Factors.

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

Correspondência: Eduardo Arrais Rocha •

Universidade Federal do Ceará. Av. Padre Antônio Tomás, 3535 / 1301, Cocó. CEP 60192-120, Fortaleza, CE – Brasil

E-mail: [eduardoa@cardiol.br](mailto:eduardoa@cardiol.br), [eduardoaraisrocha@gmail.com](mailto:eduardoaraisrocha@gmail.com)

Artigo recebido em 11/05/15; revisado em 01/07/15; aceito em 01/07/15.

DOI: 10.5935/abc.20150108

## Introdução

As evidências científicas colocam a terapia de resincronização cardíaca (TRC) como classe I nas principais diretrizes de marca-passo e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) para os pacientes em tratamento clínico otimizado, em ICC classe funcional (CF) II, III ou IV ambulatorial da *New York Heart Association* (NYHA), com fração de ejeção (FE)  $\leq$  35% e distúrbio de condução intraventricular, principalmente no ramo esquerdo<sup>1,2</sup>.

Entretanto, 30%-40% dos casos de TRC podem não apresentar resultados favoráveis, ou seja, pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, com riscos e custos altos, sem benefícios clínicos, hemodinâmicos ou de sobrevida<sup>3,4</sup>.

Diversos estudos procuraram identificar critérios preditores de resposta à TRC, mas com diferentes padrões de definição de resposta, sendo utilizadas, predominantemente, comparações com o volume sistólico final (VSF) e melhora na CF<sup>5</sup>. Entretanto, os pacientes tidos como respondedores pelas análises dos volumes ventriculares não mantêm correlação frequente com a melhora clínica observada, teste de caminhada ou qualidade de vida. Essa discordância não é surpresa, considerando que a TRC atua por diversas vias hemodinâmicas e neuro-humorais<sup>6</sup>.

Os efeitos da TRC envolvem modificações no grau de regurgitação mitral, seja sistólica ou diastólica, no grau de disfunção diastólica, na função sistólica e no dissincronismo. Portanto, uma avaliação prognóstica ou definição de resposta que utilize apenas uma variável, como o VSF do ventrículo esquerdo (VE), é pouco precisa.

Assim, existe necessidade de criação de índices multifatoriais ou escores<sup>7</sup> para tentar, com maior acurácia, identificar os preditores de melhor sobrevida e para designar os verdadeiros respondedores. Esses índices devem envolver um maior número de variáveis, com maiores taxas de sensibilidade e especificidade.

O objetivo deste estudo foi elaborar um modelo ecocardiográfico após a TRC, preditor de risco de óbito cardíaco ou transplante (Tx) durante a evolução.

## Métodos

Trata-se de estudo observacional, prospectivo, analisando 116 pacientes com marca-passo multi-sítio implantado em hospital terciário universitário. As avaliações foram feitas pré-implante (1º tempo de análise) e com 1 ano (2º tempo de análise). As características da população do estudo são apresentadas na Tabela 1.

Os eletrodos do ventrículo direito (VD) foram posicionados preferencialmente em região apical (84%), tendo-se procurado manter maior distância entre os eletrodos de VE e VD. Os modelos utilizados foram da St. Jude Medical em 92 pacientes, da Biotronik, em 12, da Medtronic, em 10, e da Guidant, em 2. Dois pacientes receberam implantes por mini-toracotomia. O número de pacientes selecionados foi baseado em estudos prévios com desfechos semelhantes.

As doses dos medicamentos foram modificadas durante o acompanhamento, conforme julgamento dos médicos assistentes (3 profissionais especialistas em estimulação

Tabela 1 – Descrição das características basais da população do estudo

Variáveis Basais	Resultados
Total de pacientes	116
Sexo masculino	69,83%
Idade	64,8 $\pm$ 11,1
CF (NYHA) III	68,1%
CF (NYHA) IV	31,9%
Uso de betabloqueador	88,7%
Uso de IECA	97,4%
Uso de altas doses de diuréticos	31,9%
Número de internações prévias	108
Cardiopatía chagásica	11,2%
Cardiopatía isquêmica	29,3%
Cardiopatía dilatada	59,4%
Largura do QRS prévio	160 ms
BRE	71,50%
FE (Simpson)	29%
Disfunção diastólica grau III/IV	41,5%
RM grau II e III	46%
DDVE	70 mm
PA sistólica	115 $\pm$ 17 mmHg
Veia pósterio-lateral	45,4%
Creatinina	1,1 mg/dL

CF: Classe funcional da NYHA (New York Heart Association); IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRE: Bloqueio de ramo esquerdo; FE: Fração de ejeção; RM: Regurgitação mitral; DDVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; PA: Pressão arterial. As larguras do QRS pré e pós, a FE e o DDVE foram expressos em medianas (variáveis não normais). A idade foi apresentada como média e desvio-padrão.

cardíaca da mesma equipe), os mesmos que realizaram todos os procedimentos clínicos e cirúrgicos. Seis variáveis ecocardiográficas consideradas de fácil aquisição na prática diária e de grande utilidade clínica foram selecionadas para análise.

## Parâmetros Ecocardiográficos

Foram seguidas as normas das diretrizes brasileira<sup>8</sup> e americana de ecocardiografia para análise dos diversos parâmetros ecocardiográficos<sup>9</sup>. Os exames ecocardiográficos foram realizados por três ecocardiografistas experientes, sendo 70% dos exames realizados pelo mesmo ecocardiografista. Foi utilizado o aparelho da GE, modelo Vivid 7, com transdutor 3.5-MHz. Os médicos realizadores dos exames estavam blindados em relação aos achados clínicos e ecocardiográficos prévios dos pacientes e tinham experiência na avaliação de pacientes, como os incluídos no estudo.

A análise da função sistólica foi realizada pelo método de Simpson, no modo bidimensional duas e quatro câmaras, seguido pela média. Os diâmetros ventriculares foram obtidos no modo M, segundo padronizações das diretrizes<sup>9</sup>.

A função diastólica foi avaliada pelo fluxo mitral (em repouso e após manobra de Valsalva), pelo Doppler tecidual e pela velocidade de propagação do fluxo pelo modo-M em cores, sendo quatro os graus de disfunção diastólica: I = leve; II = moderado ou pseudonormal; III = acentuado ou padrão restritivo; IV = grave ou padrão restritivo irreversível<sup>10</sup>.

O grau de regurgitação mitral foi avaliado através 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%, sendo valores acima desse percentual considerados importantes. Nesse contexto prático, o efeito Coanda foi interpretado como refluxo moderado quando restrito à parede lateral do átrio, e acentuado quando se estendia pelo polo superior do átrio esquerdo.

Realizou-se a aplicação do consentimento livre e esclarecido para todos os pacientes e o estudo foi aprovado pela comissão de ética do hospital.

### Análise Estatística

Realizou-se o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para classificação das variáveis normais. As variáveis FE e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) não tiveram distribuição normal.

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens, e as variáveis contínuas, como médias e desvio-padrão ou medianas. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de Mac-Nemar, Stuart-Maxwell ou qui-quadrado. O teste *t* de Student foi utilizado para comparar distribuições de variáveis contínuas, aproximadamente normais, e o teste de Wilcoxon/Mann-Whitney, para comparações de variáveis contínuas, não normais. Distribuições foram consideradas significativamente diferentes quando o valor *p* foi menor que 0,05.

Avaliou-se a relação univariada entre as variáveis ecocardiográficas e óbito por doenças cardíacas ou Tx através de curva de sobrevida de Kaplan-Meier, teste de *log-rank* e regressão de Cox. As variáveis contínuas foram exploradas pela regressão de Cox na busca de um ponto de corte.

Um modelo de regressão múltipla de Cox foi desenvolvido no primeiro ano após a TRC para avaliar a contribuição independente de cada uma das variáveis ecocardiográficas previamente selecionadas com significância no modelo univariado de Cox. As variáveis com valor de *p* < 10% foram consideradas potenciais confundidoras. Cada uma das variáveis foi incluída no modelo multivariado pela ordem decrescente do *hazard*, sendo excluídas quando o valor *p* foi maior ou igual a 5%.

Foram realizadas análises de regressão logística, utilizando-se *hazard*<sup>11</sup> como variável independente para medida de risco, e óbito cardíaco/Tx como variável dependente. A acurácia dos modelos foi testada pela curva ROC, com suas sensibilidade e especificidade. O modelo foi elaborado pelas pontuações do *hazard*, dividido em categorias de risco de acordo com o número de variáveis presentes e classificadas em baixo, médio e alto risco, respectivamente classes A, B e C. Para elaboração das pontuações, o *hazard* das variáveis individuais foi dividido pelo maior valor do *hazard* do modelo, multiplicado por 100 e arredondado para o algoritmo superior mais próximo.

Para avaliar a proporcionalidade dos riscos associados com os fatores preditores, utilizou-se o teste de Schoenfeld. Para validação interna do modelo, utilizou-se o método de *bootstrapping*, sendo obtido um intervalo de confiança para os *hazard* estimados, gerando-se 10 mil amostras de tamanho 60, aleatórias, sem reposição do conjunto de dados original. Para cada 10 mil amostras artificiais foram estimados os *hazard* correspondentes a cada covariável. Ordenaram-se os valores para cada covariável, sendo observado o intervalo de confiança de 95%.

Os dados foram analisados pelo programa de computação Stata/SE, versão 12.1, (StataCorp LP, College Station, TX, EUA) e pelo programa "R" (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).

### Resultados

Ocorreram 29 óbitos durante o seguimento (25% de mortalidade total) em  $34,09 \pm 17,9$  meses. A taxa de mortalidade cardíaca e Tx foi de 16,3% (19 pacientes), sendo que 6 desses pacientes foram transplantados durante o tempo do estudo, 5 devido a ICC refratária e 1 devido a tempestade arritmica. Dos 6 pacientes transplantados, 3 faleceram devido ao estágio avançado da doença quando submetido ao Tx.

No modelo multivariado de Cox, as variáveis FE < 30%, disfunção diastólica e regurgitação mitral relacionaram-se independentemente a aumento de mortalidade cardíaca/Tx, com razões de risco de 3,1; 4,63 e 7,11, respectivamente (Tabela 2).

As variáveis significativas no modelo multivariado também se mostraram significativas isoladamente no modelo de Kaplan-Meier, quando comparadas pelo teste de *log-rank* (*p* < 0,001) (Figuras 1-3). A análise do modelo pela curva ROC demonstrou uma área sob a curva (AUC) de 0,785, com sensibilidade de 56,2%, especificidade de 94,1% e acurácia de 88,2%.

**Tabela 2 – Modelo com as variáveis ecocardiográficas no primeiro ano**

Variável	Hazard	Valor de p	IC 95%
RM	7,115132	0,001	2,26449 - 22,35604
Disfunção diastólica	4,631782	0,004	1,631656 - 13,14824
FE < 30%	3,101647	0,035	1,083580 - 8,878182

IC: Intervalo de confiança; Hazard: hazard ratio; RM: Regurgitação mitral grau III (severa) comparada aos graus II e I (moderada a leve); Disfunção diastólica – graus III e IV (disfunção severa) comparados com graus I e II (disfunção leve a moderada); FE: Fração de ejeção.

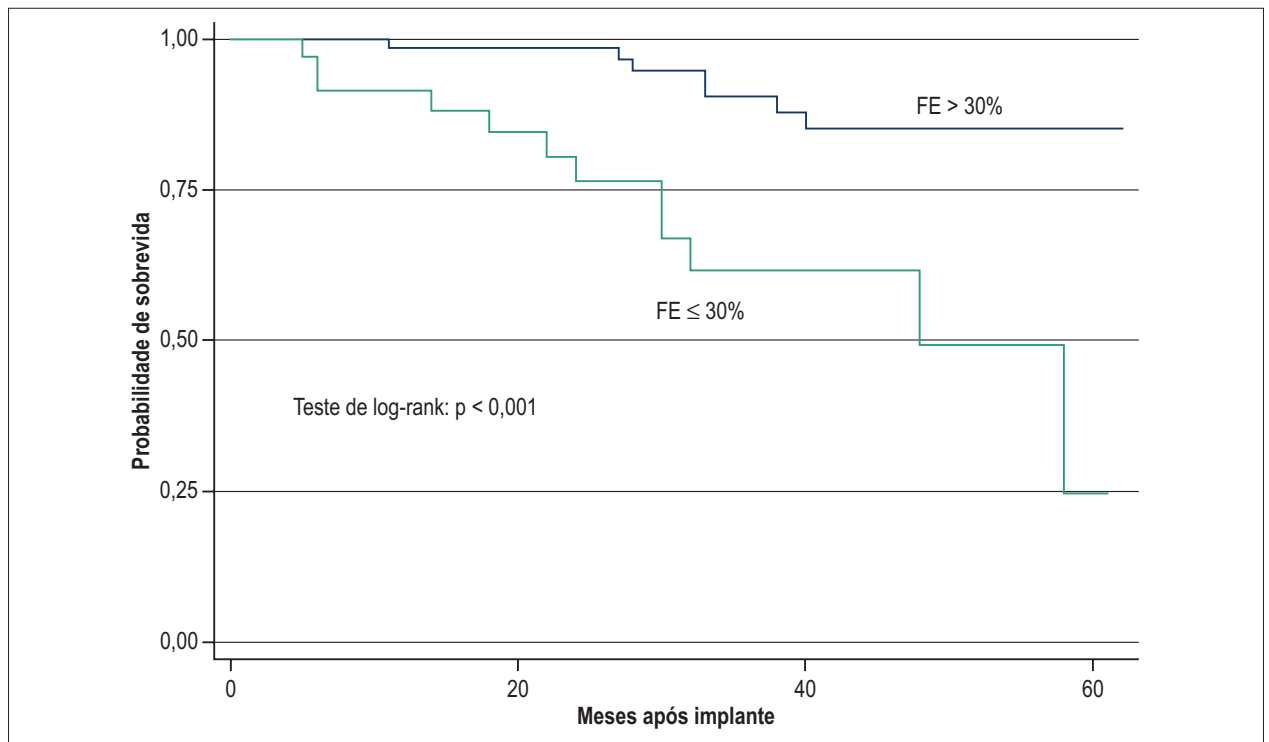


Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier para a variável fração de ejeção (FE), dicotomizada entre > 30% e ≤ 30% no 2º tempo (1º ano) da análise exclusivamente com as variáveis ecocardiográficas, com  $p < 0,001$ , comparada pelo teste de log-rank.

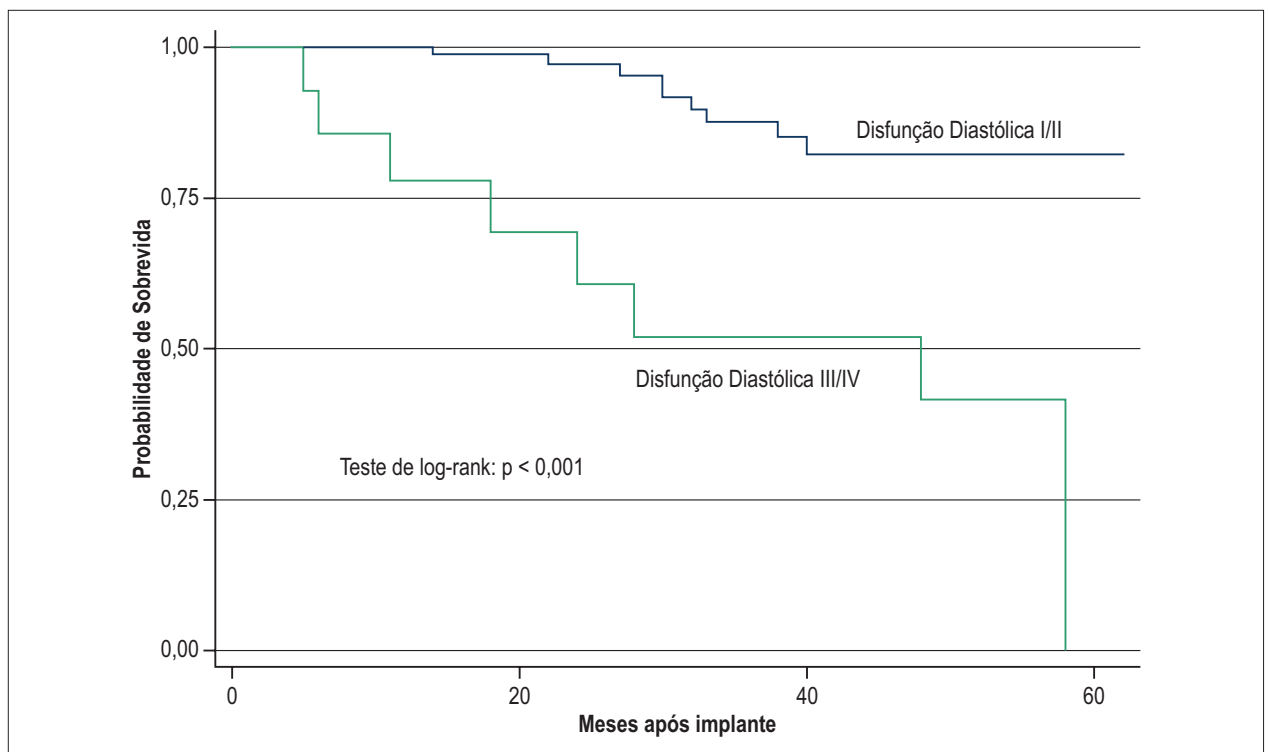


Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier para a variável disfunção diastólica (grau I e II comparado com grau III e IV) no 2º tempo de análise (1º ano), com  $p < 0,001$ , comparada pelo teste de log-rank.

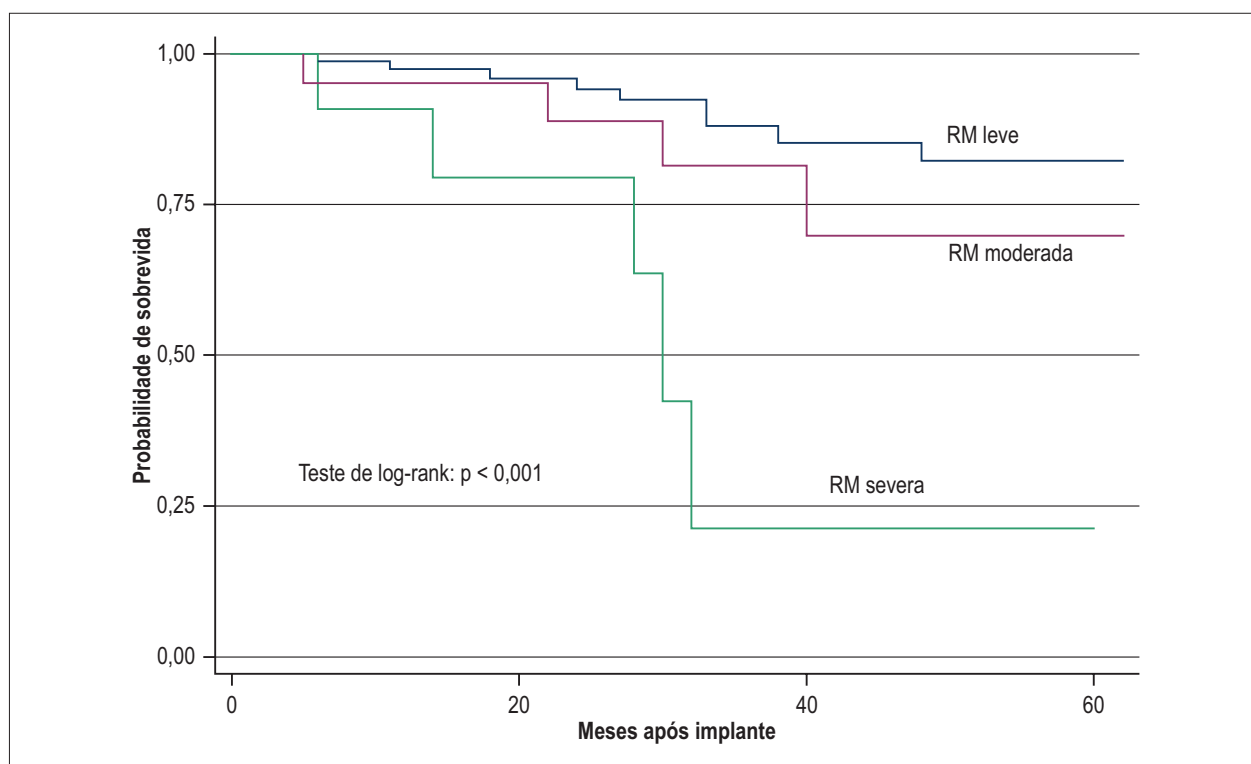


Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para a variável regurgitação mitral (RM), sendo comparados os graus leve, moderado e severo no 2º tempo de análise (1º ano), com  $p < 0,001$ , pelo teste de log-rank.

Tabela 3 – Teste de proporcionalidade de risco com as variáveis ecocardiográficas

Variável	H	chi <sup>2</sup>	df	Valor de p
RM	-0,01674	0,00	1	0,9456
Disfunção diastólica	0,43109	2,52	1	0,1127
FE < 30%	-0,09445	0,14	1	0,7096
Resultado		2,84	3	0,4174

Teste de Schoenfeld; H: Hazard basal; chi<sup>2</sup>: Qui-quadrado; df: Grau de liberdade; Valor de p: Nível de significância estatística; RM: Regurgitação mitral; FE: Fração de ejeção.

Para os modelos propostos, foram testadas todas as variáveis quanto aos cumprimentos dos pressupostos de proporcionalidade dos riscos pelo teste de Schoenfeld (Tabela 3), com resultados que confirmaram o ajuste do modelo para as variáveis propostas. O intervalo de confiança de 95% foi obtido e confirmou a significância estatística das estimativas das proporções. O modelo foi, portanto, validado pelo método de *bootstrapping* e não mostrou ausência de ajuste ou exagerada sensibilidade dos dados.

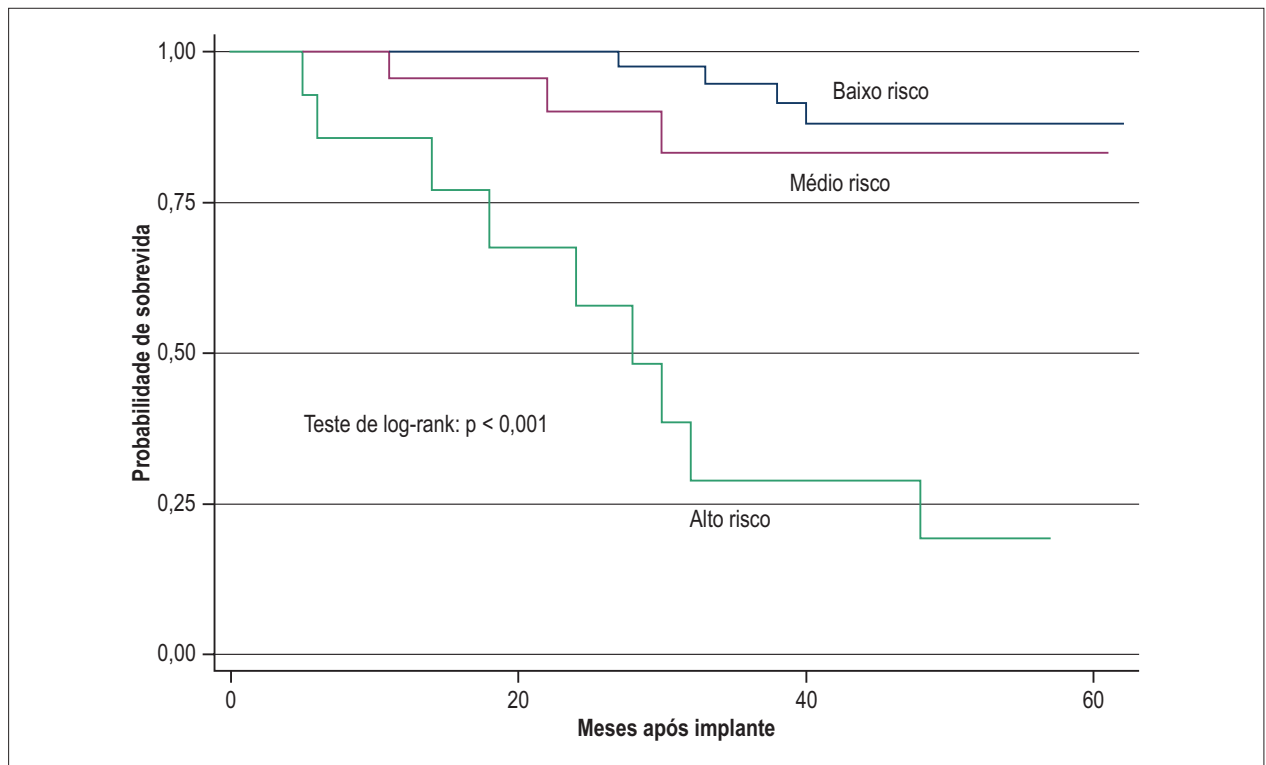
A partir das combinações dessas variáveis, conseguimos elaborar um modelo e score com 3 classes, sendo a classe A, de baixo risco de óbito cardíaco/Tx, composta pela ausência das variáveis significativas na análise multivariada, implicando em uma taxa livre de eventos (TLE) de 97,5% em 30 meses. A presença de 1 variável (classe B) implicou

em uma TLE de 83,1% em 30 meses, tendo a combinação de 2 ou 3 variáveis (classe C) implicado em TLE de 38,5% em 30 meses (Figura 4 e Tabela 4).

## Discussão

Três importantes variáveis ecocardiográficas (regurgitação mitral grau III<sup>12</sup>, disfunção diastólica grau III/IV<sup>13</sup> e FE  $\leq 30\%$ ), quando presentes 1 ano após a TRC, mostraram-se preditoras de óbito cardíaco ou Tx neste modelo ecocardiográfico.

O modelo foi obtido dentro de uma população considerada de alto risco, pois apresentava mediana da FE de 29%, DDVE de 70 mm, disfunção diastólica grave em 42% da amostra, regurgitação mitral moderada ou severa em 45,6%, e internação por ICC no último ano em 64%.



**Figura 4** – Modelo com as variáveis ecocardiográficas no 1º ano: Classe A – Nenhuma variável (baixo risco de óbito cardíaco ou transplante); Classe B – Presença de uma variável (médio risco); Classe C (alto risco) – presença de 2 ou 3 variáveis (fração de ejeção < 30%, disfunção diastólica grau III e IV contra grau I e II, e regurgitação mitral grau III contra grau II e I). A Classe A implica em uma taxa livre de eventos (TLE) de 97,5% em 30 meses, a Classe B implica em TLE de 83,1%, e a Classe C implica em TLE de 38,5% em 30 meses.

**Tabela 4** – Escore com as variáveis ecocardiográficas no primeiro ano

Variável	HR	N	Pontos	Classe	Risco
Nenhuma	1,0	62	0	A	Baixo
FE < 30 %	3,1	20	3	B	Intermediário
DD	4,6	3	5	B	Intermediário
RM	7,1	3	7	B	Intermediário
FE + DD	14,3	7	8	C	Alto
FE + RM	22,0	4	10	C	Alto
DD + RM	32,9	1	12	C	Alto
FE + RM + DD	102,2	2	15	C	Alto

HR: Hazard (proporção de risco); FE: Fração de ejeção; DD: Disfunção diastólica graus III e IV (severa) comparada a graus I e II (leve a moderada); RM: Regurgitação mitral grau III (severa) comparada aos graus II e I (moderada a leve); Classe A – categoria de baixo risco de óbito cardíaco ou transplante; Classe B – risco intermediário de óbito cardíaco ou transplante; Classe C – alto risco de óbito cardíaco ou transplante. Utilizou-se hazard como variável independente no modelo de regressão logística para elaboração do escore. A pontuação foi obtida pela proporção do hazard da variável, dividida pelo maior valor, multiplicado por 100 e arredondado para o número mais próximo. Os pontos das variáveis combinadas resultaram da soma de seus valores individuais.

A taxa de mortalidade geral do estudo foi de 25% (29/116) em  $34 \pm 17$  meses, enquanto no trabalho de Yu e cols.<sup>5</sup> foi de 15,6% em 24 meses, sendo incluídos nesse estudo pacientes com FE de 40% e em CF II, portanto, uma população de menor risco. No estudo CARE-HF, a mortalidade foi de 30% no grupo sem intervenção,

contra 20% no grupo submetido à TRC em seguimento de 29,4 meses<sup>14</sup>. No estudo COMPANION, a taxa de óbito foi de 21% (131/617) no grupo CRT, contra 25% (77/308) no grupo controle em seguimento de 24 meses<sup>15</sup>. Portanto, os dados de mortalidade do nosso estudo estão dentro da faixa descrita nos grandes trabalhos.



Em um subestudo do *CARE-HF*<sup>16</sup>, a regurgitação mitral severa com 3 meses foi preditora de mortalidade total, e no estudo de Cabrera-Bueno e cols., foi preditora de pior evolução clínica e de menor remodelamento reverso<sup>17</sup>. Um subestudo do *Insync ICD* não confirmou tais achados para regurgitação mitral moderada<sup>18</sup>. Verheart e cols.<sup>19</sup>, em um estudo com 266 pacientes, relataram remodelamento ventricular importante mais precoce no grupo com regurgitação mitral moderada a severa. Na nossa população, 46% apresentavam regurgitação mitral moderada a severa pré-implante, contra 28,5% no primeiro ano ( $p < 0,008$ ), demonstrando efeito benéfico da TRC na redução da regurgitação mitral e elevado risco da presença de regurgitação mitral severa após 1 ano da TRC.

O papel da disfunção diastólica na TRC tem sido demonstrado, entretanto sem valor como variável preditora independente de resposta na maioria dos estudos. Sabe-se que um dos mecanismos fisiopatológicos relacionados a melhora clínica e melhor evolução desses pacientes está relacionado à redução no grau de disfunção diastólica<sup>20</sup>. Nesse estudo, 41,5% dos pacientes tinham disfunção diastólica grave (grau III e IV), enquanto no primeiro ano, apenas 13,5%, e no segundo ano, 21,4%. Isso pode explicar a melhora clínica de alguns pacientes sem correlação com remodelamento ou com aumento na FE<sup>21</sup>. No nosso estudo, 41,5% dos pacientes apresentavam disfunção diastólica grau III/IV, contra 13,5% na evolução ( $p < 0,001$ ), diferentemente do estudo de Salukhe e cols.<sup>22</sup>, que não demonstraram melhora clínica ou remodelamento nos pacientes com padrão de disfunção diastólica grave.

O valor da FE  $\leq 30\%$  após 1 ano da TRC implicou em aumento de risco de 3,1 vezes de óbito cardíaco/Tx. No estudo *MIRACLE*<sup>23</sup>, houve aumento total em 6 meses de 5,9% na FE e, no estudo *CARE-HF*<sup>24</sup>, de 6,9% em 18 meses, enquanto no nosso estudo a mediana da FE era de 29% pré-implante, 33% com 1 ano e 35% com 2 anos após o implante. Linde e cols.<sup>25</sup>, em subanálise do estudo *REVERSE*, mostraram que a FE basal  $< 30\%$ , comparada com valores de 30%-40%, estava relacionada favoravelmente com a sobrevida após a TRC, através de um índice composto por variáveis clínicas e ecocardiográficas, enquanto Kronborg e cols.<sup>26</sup> demonstraram que a FE basal  $< 22,5\%$  determinou aumento de mortalidade após TRC. Em estudo prévio, observamos que a FE basal  $< 25\%$  teve correlação com pior evolução cardíaca, entretanto não mantida com 1 ano de evolução quando avaliada em conjunto com outras variáveis clínicas<sup>27</sup>.

Em estudo<sup>28</sup> com 65 pacientes chagásicos com desfibriladores internos automáticos, em seguimento de  $40 \pm 26,8$  meses, observamos mortalidade anual de 6,1% e ausência de morte súbita. Na análise multivariada, a FE  $< 30\%$  e baixo nível educacional foram preditores de pior prognóstico<sup>28</sup>. No presente estudo, 11,2% eram chagásicos. Em outro estudo nosso, a doença de Chagas esteve relacionada a aumento de risco de óbito apenas na análise univariada, provavelmente suplantada pela disfunção de VD, variável não analisada neste estudo<sup>27</sup>.

Os modelos foram adequadamente aferidos por testes de proporcionalidade e validados internamente, o que aumenta o valor dos dados apresentados.

Pacientes com 2 ou mais variáveis (regurgitação mitral grau III, disfunção diastólica grau III/IV e FE  $\leq 30\%$ ) relacionadas com pior prognóstico após 1 ano da TRC devem ser avaliados precocemente em busca de outras opções terapêuticas, como o implante de eletrodo em outra posição de VE, estimulação em múltiplos sítios de VE, cirurgia da válvula mitral, Tx cardíaco mais precoce ou coração artificial, considerando-se a elevada mortalidade cardíaca ou a necessidade de Tx de urgência desta população.

### Limitações

O estudo foi unicêntrico, com uma amostra pequena e não foram realizadas análises de variabilidade intra- e inter-observador entre os médicos ecocardiografistas. Foram excluídas diversas variáveis ecocardiográficas importantes.

### Conclusão

A FE menor que 30%, a disfunção diastólica grave e a regurgitação mitral severa após 1 ano da TRC indicam pior prognóstico, devendo-se considerar outras opções terapêuticas na presença da combinação de 2 dessas variáveis.

### Agradecimentos

Somos gratos aos professores José Wellington O. Lima, Luis Gustavo Bastos Pinho e Juvêncio Santos Nobre pelas orientações estatísticas, e também ao Dr. Ítalo Martins pela coordenação do programa de pós-graduação do Dinter (doutorado interinstitucional).

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rocha EA, Pereira FTM, Abreu JS, Lima JWO, Rocha Neto AC, Rodrigues Sobrinho CRM, Scanavacca MI; Obtenção de dados: Rocha EA, Pereira FTM, Abreu JS, Monteiro MPM, Goés CVA; Análise e interpretação dos dados: Rocha EA, Pereira FTM, Abreu JS, Lima JWO, Monteiro MPM, Rocha Neto AC; Análise estatística: Rocha EA, Lima JWO, Quidute ARP; Obtenção de financiamento: Rocha EA; Redação do manuscrito: Rocha EA, Abreu JS, Rocha Neto AC, 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 pela Capes e Funcap.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Eduardo Arrais Rocha pela Universidade de São Paulo e Universidade Federal do Ceará.

## Referências

1. Bochi EA, Braga FC, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Brazilian Guideline on chronic heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
2. 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.
3. Saxon LA, Ellenbogen KA. Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *Circulation.* 2003;108(9):1044-8.
4. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(9):1834-40.
5. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij 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.
6. 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.
7. Foley PW, Leyva F, Frenneaux MP. What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? *Europace.* 2009;11(Suppl 5):v58-65.
8. Camarozano A, Rabischofsky A, Maciel BC, Brindeiro Filho D, Horowitz ES, Pena JL, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das indicações da ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 supl. 3):e265-e302.
9. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(10):1086-119.
10. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):165-93.
11. Boidol J, Šredniawa B, Kowalski O, Szulik M, Mazurek M, Sokal A, et al. Many response criteria are poor predictors of outcomes after cardiac resynchronization therapy: validation using data from the randomized trial. *Europace.* 2013;15(6):835-44.
12. Vidal B, Delgado V, Mont L, Poyatos S, Silva E, Angeles Castel M, et al. Decreased likelihood of response to cardiac resynchronization in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(3):283-7.
13. Aksoy H, Okutucu S, Kaya EB, Deveci OS, Evranos B, Aytemir K, et al. Clinical and echocardiographic correlates of improvement in left ventricular diastolic function after cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2010;12(9):1256-61.
14. 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.
15. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.
16. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, Fruhwald F, Shankar A, Marijanowski M, et al. Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response: a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(6):438-45.
17. Cabrera-Bueno F, Molina-Mora MJ, Alzueta J, Pena-Hernandez J, Jimenez-Navarro M, Fernandez-Pastor J, et al. Persistence of secondary mitral regurgitation and response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(2):131-7.
18. Boriani G, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Biffi M, Santini M, et al. Impact of mitral regurgitation on the outcome of patients treated with CRT-D: data from the InSync ICD Italian Registry. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(2):146-54.
19. Verhaert D, Popović Z, De S, Puntawangkoon C, Wolski K, Wilkoff B, et al. Impact of mitral regurgitation on reverse remodeling and outcome in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(1):21.
20. Verbrugge FH, Verhaert D, Grieten L, Dupont M, Rivero-Ayerza M, De Vusser P, et al. Revisiting diastolic filling time as mechanistic insight for response to cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2013;15(12):1747-56.
21. Agacdiken A, Vural A, Ural D, Sahin T, Kozdag G, Kahraman G, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular diastolic filling pattern in responder and nonresponder patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(7):654-60.
22. Salukhe TV, Francis DP, Clague JR, Sutton R, Poole-Wilson P, Henein MY. Chronic heart failure patients with restrictive LV filling pattern have significantly less benefit from cardiac resynchronization therapy than patients with late LV filling pattern. *Int J Cardiol.* 2005;100(1):5-12.
23. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107(15):1985-90.
24. Cleland JG, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J.* 2006;27(16):1928-32.
25. Linde C, Daubert C, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Hassager C, et al; REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) Study Group. Impact of ejection fraction on the clinical response to cardiac resynchronization therapy in mild heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1180-9.
26. Kronborg MB, Mortensen PT, Kirkfeldt RE, Nielsen JC. Very long term follow-up of cardiac resynchronization therapy: clinical outcome and predictors of mortality. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(8):796-801.
27. Rocha EA, Pereira FT, Abreu JS, Lima JW, Monteiro MP, Rocha Neto AC, et al. Development and validation of predictive models of cardiac mortality and transplantation in resynchronization therapy. *Arq Bras Cardiol.* 2015; in press.
28. Pereira FT, Rocha EA, Monteiro MP, Rocha Neto AC, Daher EF, Rodrigues Sobrinho CR, et al. Long-term follow-up of patients with chronic Chagas disease and implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(6):751-6.