

A Dissincronia Mecânica é Semelhante em Diferentes Padrões do Bloqueio de Ramo Esquerdo

Mechanical Dyssynchrony is Similar in Different Patterns of Left Bundle-Branch Block

Rodrigo Bellio de Mattos Barretto, Leopoldo Soares Piegas, Jorge Eduardo Assef, José Francisco Melo Neto, Thiago Uchoa Resende, Dalmo Antonio Moreira, David Costa LeBihan, Francisco Faustino França, Romeu Sérgio Meneghelo, Amanda Guerra Moraes Rego Sousa

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamentos: O bloqueio do ramo esquerdo (BRE) e a presença de disfunção sistólica são as principais indicações de terapia de ressincronização cardíaca (TRC). A dissincronia ventricular mecânica pela ecocardiografia pode ajudar a identificar pacientes responsivos à TRC. O BRE pode mostrar diferentes padrões em sua morfologia.

Objetivo: Comparar a prevalência de dissincronia mecânica em diferentes padrões de BRE em pacientes com disfunção sistólica esquerda.

Métodos: Analisaram-se 48 pacientes com fração de ejeção (FE) < 40% e BRE referidos consecutivamente para análise de dissincronia. Foram realizados ecocardiograma convencional e análise da dissincronia mecânica, interventricular e intraventricular, por 10 conhecidos métodos, usando modo M, Doppler e Doppler tecidual, sozinhos ou combinados. A morfologia do BRE foi categorizada pelo desvio esquerdo do eixo no plano frontal e duração de QRS > 150 ms.

Resultados: Eram 24 homens, com idade 60 ± 11 anos e FEVE de $29 \pm 7\%$. Trinta e dois apresentavam QRS > 150 ms, e 22, ECG eixo entre -30° e $+90^\circ$. A dissincronia interventricular foi identificada em 73% dos pacientes e a intraventricular em valores entre 37-98%. Portadores de QRS > 150 ms apresentaram maiores dimensões do átrio e ventrículo esquerdos, e menor FE ($p < 0,05$), e o desvio esquerdo do eixo associou-se a pior função diastólica e maior diâmetro atrial. A presença de dissincronia mecânica interventricular e intraventricular (10 métodos) foi semelhante entre os diferentes padrões de BRE ($p = ns$).

Conclusão: Nos dois diferentes padrões eletrocardiográficos de BRE analisados, não foram observadas diferenças em relação à presença de dissincronia mecânica. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(5):449-456)

Palavras-chave: Bloqueio de Ramo; Disfunção Ventricular; Terapia de Ressincronização Cardíaca; Volume Sistólico.

Abstract

Background: Left bundle-branch block (LBBB) and the presence of systolic dysfunction are the major indications for cardiac resynchronization therapy (CRT). Mechanical ventricular dyssynchrony on echocardiography can help identify patients responsive to CRT. Left bundle-branch block can have different morphologic patterns.

Objective: To compare the prevalence of mechanical dyssynchrony in different patterns of LBBB in patients with left systolic dysfunction.

Methods: This study assessed 48 patients with ejection fraction (EF) < 40% and LBBB consecutively referred for dyssynchrony analysis. Conventional echocardiography and mechanical dyssynchrony analysis were performed, interventricular and intraventricular, with ten known methods, using M mode, Doppler and tissue Doppler imaging, isolated or combined. The LBBB morphology was categorized according to left electrical axis deviation in the frontal plane and QRS duration > 150 ms.

Results: The patients' mean age was 60 ± 11 years, 24 were males, and mean EF was $29\% \pm 7\%$. Thirty-two had QRS > 150 ms, and 22, an electrical axis between -30° and $+90^\circ$. Interventricular dyssynchrony was identified in 73% of the patients, while intraventricular dyssynchrony, in 37%-98%. Patients with QRS > 150 ms had larger left atrium and ventricle, and lower EF ($p < 0.05$). Left electrical axis deviation associated with worse diastolic function and greater atrial diameter. Interventricular and intraventricular mechanical dyssynchrony (ten methods) was similar in the different LBBB patterns ($p = ns$).

Conclusion: In the two different electrocardiographic patterns of LBBB analyzed, no difference regarding the presence of mechanical dyssynchrony was observed. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(5):449-456)

Keywords: Bundle-Branch Block; Ventricular Dysfunction; Cardiac Resynchronization Therapy; Stroke Volume.

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

Correspondência: Rodrigo Bellio de Mattos Barretto •

Rua Alagoas, 134, apt 91, Higienópolis. CEP 01242-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: barretto.rodrigo@terra.com.br, barrettorbm@hotmail.com

Artigo recebido em 06/11/12; revisado em 19/06/13; aceito em 26/06/13.

DOI: 10.5935/abc.20130190

Introdução

A insuficiência cardíaca, uma síndrome clínica resultante da disfunção cardíaca estrutural e/ou funcional, é reconhecidamente o estágio final de várias cardiopatias. As alterações eletrocardiográficas, como o bloqueio de ramo esquerdo (BRE), são achados comuns em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, principalmente quando ocorre disfunção sistólica^{1,2}.

Há, na atualidade, várias opções de tratamento da insuficiência cardíaca. Uma das alternativas terapêuticas com comprovada eficiência é a terapia de ressincronização cardíaca³ (TCR). A indicação do implante de marca-passo ressincronizador é baseada em preenchimento de critérios clínicos e eletrocardiográficos, e também em informações obtidas pelo ecocardiograma. No eletrocardiograma, o aumento da largura do complexo QRS, como observado no BRE, é a condição mais frequente para indicação desse tratamento⁴⁻⁶. No entanto, o insucesso do tratamento ocorre em aproximadamente 30% dos casos em diversas séries descritas na literatura³.

Além das informações já classicamente conhecidas, como a dimensão do ventrículo esquerdo e de sua fração de ejeção, o ecocardiograma permite a análise do sincronismo interventricular e intraventricular, que é o foco da TRC. Diferentes métodos, utilizando diversas técnicas ecocardiográficas, têm sido empregados na detecção e na estratificação da dissincronia^{7,8}, possibilitando predizer aqueles que apresentam bons resultados com esse tipo de tratamento.

O bloqueio de ramo esquerdo pode apresentar diferentes características relacionadas a maior morbidade e mortalidade^{9,10}. A relação entre diferentes características do bloqueio de ramo esquerdo e a dissincronia avaliada pelo ecocardiograma ainda não foi estabelecida, o que pode ter uma participação na taxa de insucesso dessa terapia.

Objetivos

O objetivo deste estudo foi o de comparar os achados ecocardiográficos convencionais e da sincronia ventricular relacionados a diferentes morfologias do BRE em pacientes com disfunção ventricular sistólica esquerda.

Métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

População do estudo

Foram avaliados pacientes ambulatoriais, em tratamento de insuficiência cardíaca encaminhados para a seção de ecocardiografia com disfunção sistólica caracterizada por fração de ejeção, pelo método de Simpson, abaixo de 40%. Todos os pacientes apresentavam ritmo sinusal e BRE¹¹. Foram excluídos pacientes menores de idade, portadores de marca-passo, assim como aqueles submetidos a cirurgia valvar prévia ou com valvopatia aórtica de qualquer grau.

Os dados clínicos quanto à classe funcional, antecedentes e medicações em uso foram também avaliados.

ECG

O eletrocardiograma foi realizado em 12 derivações. Foram medidos os intervalos PR e a largura do complexo QRS, assim como características do eixo frontal. Os pacientes foram analisados em grupos de acordo com a presença de intervalo QRS > 150 ms e pela presença de desvio do eixo elétrico à esquerda no plano frontal, isto é, valores do eixo frontal menores que -30° .

Ecocardiograma

O ecocardiograma foi realizado em aparelho Vivid7® (GE Vingmed, System VII, Horton, Noruega). As imagens foram adquiridas na forma de cliques digitais. Posteriormente, as medidas, lineares e bidimensionais, foram realizadas conforme as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia, utilizando-se uma média de três ciclos consecutivos em estação de trabalho EchoPAC PC version 6.0.1® (GE Vingmed Ultrasound). Também houve caracterização da função diastólica por meio das diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia, assim como a quantificação da regurgitação valvar mitral^{12,13}.

A dissincronia interventricular foi avaliada como a diferença entre os intervalos pré-ejetivos, isto é, do início do QRS até os inícios da ejeção ventricular nas valvas aórtica e pulmonar, utilizando-se o Doppler pulsátil, sendo considerada presente quando esse valor excedia 40 ms^{14,15}. A dissincronia intraventricular mecânica foi avaliada por meio de diversas metodologias relatadas na literatura, cujos valores de corte foram descritos como marcadores de sucesso da TRC. A análise foi efetuada por meio de critérios como: 1) intervalo de tempo decorrido entre o deslocamento sistólico do septo e a parede posterior, em modo M > 130 ms, como descrito por Pitzalis e cols.¹⁶; 2) maior intervalo entre o deslocamento sistólico máximo de seis segmentos basais do ventrículo esquerdo superior a 110 ms aferidos por meio do Doppler tecidual, como demonstrado por Notabartolo e cols.¹⁷; 3) valor do intervalo entre o deslocamento sistólico máximo entre o septo e a parede lateral ao Doppler tecidual > 65 ms, como descrito por Gorcsan e cols.¹⁸; 4) presença de critério positivo no escore do Hospital Saint Mary, Reino Unido, descrito por Lane e cols.¹⁹; 5) critério positivo para a presença de dissincronia, como estabelecido por Cleland e cols.¹⁴, no estudo CARE-HF; 6) valor do desvio-padrão entre os tempos de deslocamento máximo, medidos pelo Doppler tecidual, em 12 segmentos do ventrículo esquerdo superior a 32 ms, proposto por Yu e cols.⁷; 7) valores superiores a 60 ms entre o intervalo de início de deslocamento sistólico do anel mitral em quatro segmentos medidos pelo Doppler tecidual, como mostrado por De Sutter e cols.²⁰; 8) valores superiores a 100 ms entre o intervalo de final de deslocamento sistólico do anel mitral em quatro segmentos medidos pelo Doppler tecidual, como descrito por Perez de Isla e cols.²¹, no registro de assincronia ventricular espanhol - RAVE; 9) intervalo entre a contração máxima do segmento

anterosseptal e posterior > 130 ms medido pelo strain bidimensional associado a intervalo entre o deslocamento sistólico máximo entre o septo e a parede lateral ao Doppler tecidual > 60 ms, como demonstrado por Gorcsan e cols.²².

Análise estatística

As variáveis quantitativas estão descritas em média \pm desvio-padrão, e as qualitativas, em porcentagem. Aplicou-se o teste t de Student, Wilcoxon, o teste do qui-quadrado e o teste de Fisher, quando apropriados, para comparações entre as diferentes apresentações do bloqueio de ramo esquerdo. O software JMP8,0[®] (Institute Inc., Carry, Carolina do Norte) foi usado para realização dos cálculos. Foi considerado nível de significância de 5%.

Resultados

As características clínicas dos 48 pacientes estudados são apresentadas na Tabela 1, e as do eletrocardiograma encontram-se na Tabela 2, onde se observa a utilização em aproximadamente 90% dos indivíduos de betabloqueadores e inibidores de enzima de conversão/bloqueadores dos receptores de angiotensina. As variáveis aferidas pelo ecocardiograma são demonstradas na Tabela 3, com graus variáveis da presença de dissincronia intraventricular de acordo com os critérios utilizados.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes

Características clínicas	
Idade (anos)	59,9 \pm 11,1
Sexo masculino	50%
Antecedentes	
Hipertensão arterial	62,4%
Doença arterial coronariana	26,0%
Infarto do miocárdio prévio	22,5%
Diabetes melito	16,5%
Doença de Chagas	6,1%
Classe funcional (NYHA)	
I	9,5%
II	47,6%
III	42,8%
Medicações em uso	
Digital	39,6%
Diurético de alça	81,3%
Espironolactona	79,2%
Inibidor da enzima conversora de angiotensina	56,3%
Bloqueador do receptor de angiotensina	31,3%
Betabloqueador	89,6%
Bloqueador de canal de cálcio	6,3%
Nitrato	12,7%

NYHA: New York Heart Association.

Tabela 2 – Características do eletrocardiograma

Medidas eletrocardiográficas	
Frequência cardíaca (bpm)	72,3 \pm 14,2
Intervalo PR (ms)	232,8 \pm 58,9
Largura do QRS (ms)	165,0 \pm 28,1
Eixo no plano frontal (°)	-2,3 \pm 45,8
Padrão (%)	
QRS > 150 ms	66,7%
Eixo frontal entre -30° e +90°	54,2%

Quando os pacientes foram comparados quanto às diferentes morfologias de BRE, observou-se que a duração do QRS superior a 150 ms e o eixo no plano frontal < -30° eixo não estiveram relacionadas a diferenças em relação a gênero, idade, antecedentes, classe funcional ou medicações em uso, como demonstrado nas Tabelas 4 e 5.

Em relação ao ecocardiograma, pacientes com intervalo QRS superior a 150 ms apresentaram dimensões lineares e volumes do ventrículo esquerdo maiores, maiores diâmetros do átrio esquerdo e menor FE, mostrado na Tabela 4.

Na análise dos pacientes que apresentavam a orientação do eixo elétrico no plano frontal desviada para a esquerda, -30°, observaram-se maiores diâmetros do átrio esquerdo e associação com piores graus de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, assim como maior diâmetro do ventrículo esquerdo, como evidenciado na Tabela 5.

A análise da dissincronia interventricular e intraventricular foi semelhante em relação ao grupo com maior duração do intervalo QRS e com desvio do eixo elétrico no plano frontal para a esquerda (ver as Tabelas 4 e 5).

Discussão

A presença de diferentes apresentações do BRE não possibilita identificar um padrão de dissincronia, tampouco se caracteriza por apresentar diferentes prevalências em relação às diversas metodologias avaliadas por meio da ecocardiografia.

No entanto, os padrões do BRE apresentam relação com alterações morfológicas e funcionais do ventrículo esquerdo, onde intervalos mais longos do QRS associam-se a maiores dimensões do ventrículo esquerdo, e o desvio do eixo para a esquerda no eletrocardiograma tem relação com o grau mais avançado de disfunção diastólica e maior dimensão do átrio esquerdo.

Esses achados corroboram o estudo prévio de Das e cols.²³, no qual se demonstrou que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo é mais comprometida quando há aumento da duração do QRS em pacientes com BRE, porém não se associa ao desvio do eixo para a esquerda. Por outro lado, a maior incidência de eventos, descrita por Dhingra e cols.²⁴ em pacientes com BRE e desvio do eixo para a esquerda deve estar associada a maiores graus de

Tabela 3 – Características do ecocardiograma

Medidas ecocardiográficas		
Modo M		
Átrio esquerdo (mm)		45,5 ± 7,0
Ventrículo esquerdo, diástole (mm)		74,1 ± 9,8
Ventrículo esquerdo, sístole (mm)		64,3 ± 10,7
Bidimensionais		
Volume diastólico final (mL)		203,4 ± 79,8
Volume sistólico final (mL)		148,5 ± 66,1
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)		28,7 ± 7,3
Padrão diastólico		
Disfunção grau IA		37,5%
Disfunção grau II		31,3%
Disfunção grau III/IV		20,8%
Indeterminado		10,4%
Regurgitação mitral		
Ausente		14,6%
Discreta		54,2%
Moderada		27,1%
Grave		4,2%
Prevalência de dissincronia interventricular		
Intervalo entre períodos pré-ejetivos pulmonar e aórtico > 40 ms		72,9%
Prevalência de dissincronia intraventricular		
Critérios		
Pitzalis e cols. ¹⁶		50,0%
Notabartolo e cols. ¹⁷		39,6%
Gorcsan e cols. ¹⁸		37,4%
Lane e cols. ¹⁹		97,9%
Cleland e cols. ¹⁴		60,4%
Yu e cols. ³⁰		60,4%
De Sutter e cols. ²⁰		85,4%
Perez de Isla e cols. ²¹	Critério I	60,4%
	Critério II	41,7%
Gorcsan e cols. ²²		66,0%

disfunção diastólica, que é comprovado fator relacionado à mortalidade²⁵.

Apesar de nem todos os pacientes preencherem os critérios propostos pelas últimas diretrizes para implante de marca-passo ressincronizador⁵, essas indicações têm se modificado, e a maioria dos pacientes estudados constitui um grupo que é candidato à TRC, inclusive pacientes com FE < 40%^{5,26}. Os dados permitem supor a falta de relação de intervalos mais longos do QRS no BRE e a resposta a esse tipo de tratamento²⁷, pois a prevalência da dissincronia mecânica é semelhante, independentemente do método utilizado pelo ecocardiograma.

Apesar das limitações do emprego do ecocardiograma como método para a seleção de pacientes candidatos a implante de marca-passo com capacidade de ressincronização evidenciado no estudo PROSPECT²⁸, os métodos utilizados apresentaram em sua maioria a capacidade de distinguir

pacientes que se beneficiaram dessa terapia, sendo descritos diversos métodos ecocardiográficos que, em estudos unicêntricos, possibilitaram evidenciar a melhor resposta a ela.

Sweeney e cols.²⁹ mostraram em um estudo que a descrição convencional do eletrocardiograma em pacientes com BRE, como a duração do intervalo QRS e a presença de desvio de seu eixo para a esquerda, são insuficientes para prever os indivíduos que apresentam melhora ecocardiográfica após a ressincronização cardíaca por meio do marca-passo. No entanto, evidência ao eletrocardiograma de maior tempo de ativação do ventrículo esquerdo e menor volume de cicatriz caracterizam o grupo de pacientes com melhor resposta ao ressincronizador. Tais medidas não foram analisadas no presente estudo, assim como o estudo de Sweeney e cols.²⁹ não comparou esses achados eletrocardiográficos com a avaliação da sincronia mecânica por meio da ecocardiografia, podendo essa relação ser testada futuramente.

Tabela 4 – Comparação dos dados ecocardiográficos entre os pacientes com diferentes intervalos QRS

Variável	Intervalo QRS		Valor p	
	≤ 150 ms (n = 16)	> 150 ms (n = 32)		
Medidas ecocardiográficas				
Modo M				
Átrio esquerdo (mm)	42,2 ± 7,1	47,1 ± 6,5	0,03	
Ventrículo esquerdo, diástole (mm)	71,1 ± 9,5	78,4 ± 8,8	0,001	
Ventrículo esquerdo, sístole (mm)	57,9 ± 10,9	64,4 ± 9,26	0,03	
Bidimensionais				
Volume diastólico final (mL)	153,3 ± 69,9	228,6 ± 73,0	0,002	
Volume sistólico final (mL)	108,3 ± 58,8	168,6 ± 60,8	0,002	
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	31,8 ± 7,4	27,2 ± 6,8	0,04	
Padrão diastólico			ns	
Disfunção grau IA	12,5%	6,2%		
Disfunção grau II	43,8%	59,4%		
Disfunção grau III/IV	37,5%	25,0%		
Indeterminado	6,2%	9,4%		
Regurgitação mitral			ns	
Ausente	31,2%	6,2%		
Discreta	50,0%	56,2%		
Moderada	12,5	34,4%		
Grave	6,2%	3,1%		
Prevalência de dissincronia interventricular				
Intervalo entre períodos pré-ejetivos pulmonar e aórtico > 40 ms	68,8%	75,0%	ns	
Prevalência de dissincronia intraventricular				
Critérios				
Pitzalis e cols. ¹⁶	61,5%	59,3%	ns	
Notabartolo e cols. ¹⁷	56,3%	31,3%	ns	
Gorcsan e cols. ¹⁸	50,0%	31,3%	ns	
Lane e cols. ¹⁹	100,0%	96,9%	ns	
Cleland e cols. ¹⁴	56,3%	62,5%	ns	
Yu e cols. ³⁰	87,5%	62,5%	ns	
De Sutter e cols. ²⁰	87,5%	84,4%	ns	
Perez de Isla e cols. ²¹	Critério I	62,5%	59,4%	ns
	Critério II	43,4%	40,6%	ns
Gorcsan e cols. ²²	50,0%	74,2%	ns	

ns: não significativo, p > 0,05.

Tabela 5 – Comparação dos dados ecocardiográficos entre os pacientes com diferentes orientações de eixo no plano frontal

Medidas ecocardiográficas				
Variável	Eixo no plano frontal		Valor p	
	Entre -30° e +90° (n = 26)	< -30° (n = 22)		
Modo M				
Átrio esquerdo (mm)	42,1 ± 6,3	49,4 ± 5,7	0,0001	
Ventrículo esquerdo, diástole (mm)	71,45 ± 10,5	77,2 ± 8,1	0,04	
Ventrículo esquerdo, sístole (mm)	61,7 ± 11,6	67,4 ± 8,7	ns	
Bidimensionais				
Volume diastólico final (mL)	191,2 ± 92,4	217,8 ± 80,8	ns	
Volume sistólico final (mL)	137,9 ± 74,9	161,1 ± 52,7	ns	
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	30,4 ± 7,3	26,8 ± 6,9	ns	
Padrão diastólico			0,01	
Disfunção grau IA	53,9%	18,2%		
Disfunção grau II	23,1%	40,9%		
Disfunção grau III/IV	7,7%	36,4%		
Indeterminado	15,4%	4,6%		
Regurgitação mitral			ns	
Ausente	23,1%	4,6%		
Discreta	50,0%	59,1%		
Moderada	23,1%	31,8%		
Grave	3,8%	4,6%		
Prevalência de dissincronia interventricular				
Intervalo entre períodos pré-ejetivos pulmonar e aórtico > 40 ms	76,9%	68,2%	ns	
Prevalência de dissincronia intraventricular				
Crítérios			ns	
Pitzalis e cols. ¹⁶	63,7%	55,6%	ns	
Notabartolo e cols. ¹⁷	34,6%	27,3%	ns	
Gorcsan e cols. ¹⁸	38,4%	36,4%	ns	
Lane e cols. ¹⁹	96,2%	100,0%	ns	
Cleland e cols. ¹⁴	61,5%	59,1%	ns	
Yu e cols. ³⁰	76,9%	63,6%	ns	
De Sutter e cols. ²⁰	84,6%	83,4%	ns	
Perez de Isla e cols. ²¹	Crítério I	53,9%	66,2%	ns
	Crítério II	42,3%	40,9%	ns
Gorcsan e cols. ²²	60,0%	72,7%	ns	

ns: não significativo, $p > 0,05$.

Conclusão

Diferentes apresentações de BRE não possibilitam diferenciar pacientes com maior chance de dissincronia mecânica evidenciada por diversos métodos ecocardiográficos, porém é possível associá-los a padrões reconhecidamente de risco, como a redução da fração de ejeção e maiores graus de disfunção diastólica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barretto RBM, Piegas LS, Moreira DA, França FF; Obtenção de dados: Barretto RBM, Melo Neto JF, Resende TU; Análise e interpretação dos dados: Barretto RBM, Piegas LS, Assef JE, Melo Neto JF, Resende TU, Moreira DA, França FF; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Barretto

RBM; Redação do manuscrito: Barretto RBM, Piegas LS, Assef JE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Barretto RBM, Assef JE, LeBihan DC, Meneghelo RS, Sousa AGMR.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Rodrigo Bellio de Mattos Barretto pela Universidade de São Paulo.

Referências

1. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95(12):2660-7.
2. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordín DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):217-23.
3. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA*. 2007;297(22):2502-14.
4. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Diretrizes brasileiras de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI). *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e-210-38.
5. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NA 3rd, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 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 and the Heart Rhythm Society. [corrected]. *Circulation*. 2012;126(14):1784-800. Erratum in *Circulation*. 2013;127(3):e357-9
6. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, et al; European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2007;28(18):2256-95.
7. Yu CM, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, et al; PROSPECT Investigators. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT) – study design. *Am Heart J*. 2005;149(4):600-5.
8. Yu CM, Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Critical appraisal of methods to assess mechanical dyssynchrony. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(1):18-28.
9. Iuliano S, Fisher SC, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN; Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143(6):1085-91.
10. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, Zannad F, Krasa HB, Burnett JC Jr, et al; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA*. 2008;299(22):2656-66.
11. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):982-91.
12. 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.
13. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al; American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(7):777-802.
14. 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.
15. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):194-201.
16. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1615-22.
17. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, DeLurgio DB, Vera FV, Easley KA, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):817-20.

18. Gorcsan J 3rd, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2004;93(9):1178-81.
19. Lane RE, Chow AW, Chin D, Mayet J. Selection and optimisation of biventricular pacing: the role of echocardiography. *Heart.* 2004;90 Suppl 6:vi10-6.
20. De Sutter J, Van de Veire NR, Muylldemans L, De Backer T, Hoffer E, Vaerenberg M, et al; Working Group of Echocardiography and Cardiac Doppler of the Belgian Society of Cardiology. Prevalence of mechanical dyssynchrony in patients with heart failure and preserved left ventricular function (a report from the Belgian multicenter registry on dyssynchrony). *Am J Cardiol.* 2005;96(11):1543-8.
21. Perez de Isla L, Florit J, Garcia-Fernandez MA, Evangelista A, Zamorano J. Prevalence of echocardiographically detected ventricular asynchrony in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(8):850-9.
22. Gorcsan J 3rd, Tanabe M, Bleeker GB, Suffoletto MS, Thomas NC, Saba S, et al. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(15):1476-83.
23. Das MK, Cheriparambil K, Bedi A, Kassotis J, Reddy CV, Makan M, et al. Prolonged QRS duration (QRS \geq 170 ms) and left axis deviation in the presence of left bundle branch block: a marker of poor left ventricular systolic function? *Am Heart J.* 2001;142(5):756-9.
24. Dhingra RC, Amat-Y-Leon F, Wyndham C, Sridhar SS, Wu D, Rosen KM. Significance of left axis deviation in patients with chronic left bundle branch block. *Am J Cardiol.* 1978;42(4):551-6.
25. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289(2):194-202.
26. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(23):1834-43.
27. Mollema SA, Bleeker GB, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Usefulness of QRS duration to predict response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Am J Cardiol.* 2007;100(11):1665-70.
28. 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.
29. Sweeney MO, van Bommel RJ, Schalij MJ, Borleffs CJ, Hellkamp AS, Bax JJ. Analysis of ventricular activation using surface electrocardiography to predict left ventricular reverse volumetric remodeling during cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010;121(5):626-34.
30. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, Chan HC, Chan YS, Yip GW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(5):677-84.