

Terapia de Ressincronização Cardíaca: a Resposta Estrutural não se Faz Sempre Necessária

Cardiac Resynchronization Therapy: the Structural Response Is not Always Necessary

Raphael Chiarini^{1,*}, Carlos Eduardo Duarte¹, Thiago Rego da Silva¹, André Brambilla Sbaraini¹, Guilherme Gaeski Passuello¹, Luciene Dias de Jesus¹, José Tarcísio Medeiros de Vasconcelos¹, Silas dos Santos Galvão Filho¹

ORCID IDs

Chiarini R  <https://orcid.org/0000-0001-8619-8393>

Duarte CE  <https://orcid.org/0000-0001-6671-0820>

Silva TR  <https://orcid.org/0000-0002-1973-427X>

Sbaraini AB  <https://orcid.org/0000-0002-5193-0860>

Passuello GG  <https://orcid.org/0000-0002-5547-3484>

Jesus LD  <https://orcid.org/0000-0003-0434-2756>

Vasconcelos JTM  <https://orcid.org/0000-0002-5152-2648>

Galvão Filho SS  <https://orcid.org/0000-0001-5236164X>

RESUMO

Até 30-40% dos pacientes submetidos à terapia de ressincronização cardíaca (TRC) são descritos como não respondedores desde os trabalhos iniciais. Esse paradigma tem inspirado diversas modificações dos dispositivos, eletrodos e técnica cirúrgica no implante. A definição de resposta à TRC deverá ser repensada, padronizada, e classificações pautadas na resposta estrutural e/ou clínica devem ser propostas. Os autores discutem uma série de casos em que se obteve melhora clínica sustentada a despeito da piora estrutural. Objetivo: Avaliar o perfil dos pacientes respondedores clínicos à TRC que pioraram estruturalmente. Método: Trata-se de coorte retrospectiva de pacientes em seguimento ambulatorial de janeiro de 2012 a março de 2017. Foram incluídos 13 pacientes (2,7%) de um total de 476 submetidos à TRC. Os critérios de inclusão foram apresentar melhora da classe funcional pelos critérios da New York Heart Association (CF-NYHA) ≥ 1 sustentada por pelo menos um ano e ausência de melhora ou com piora dos parâmetros estruturais avaliados pelo ecocardiograma transtorácico [fração de ejeção (FE), diâmetro diastólico (DDVE) e diâmetro sistólico (DSVE)]. As variáveis analisadas foram idade, gênero, CF-NYHA, cardiopatia, parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos, medicações em uso, localização do implante dos eletrodos, programação do dispositivo, terapias do cardiodesfibrilador e mortalidade. A análise estatística foi realizada por meio dos testes não paramétricos de Wilcoxon e McNemar. Resultado: Foram 13 pacientes, sendo 92% do sexo masculino, idade média de $60,9 \pm 9,2$ anos e seguimento médio de $3,3 \pm 1,1$ anos, 76% de TRC associada a cardiodesfibrilador implantável (TRC-D). No pré-implante, 84,6% encontravam-se em CF-NYHA III e, em seguida, 61,5% estavam em CF-NYHA I ($p = 0,001$). A FE média pré-implante foi de $31,3 \pm 7,6\%$ e $26,6 \pm 7,3$ ($p = 0,002$) na última avaliação. A cardiopatia predominante foi a não isquêmica em 92,5%, sendo a maioria cardiomiopatia chagásica (CMC) (66%). No grupo TRC-D, não foi registrada terapia de choque no período; houve um óbito em um paciente com cardiomiopatia isquêmica (CMI) por choque séptico de foco pulmonar após 2,2 anos de seguimento. O QRS médio foi de $189,9 \pm 23,1$ ms para $157,9 \pm 35,2$ após TRC ($p = 0,032$). Não houve mudança significativa nas medicações administradas pré- e pós-implante durante o seguimento. Conclusão: A ausência de melhora estrutural não deve ser considerada falha terapêutica, pois a TRC procura modificar a ativação elétrica, podendo estar relacionada a melhor desempenho e diminuição dos sintomas, mesmo em cardiopatias evolutivas.

PALAVRAS-CHAVE: Terapia de ressincronização cardíaca; Insuficiência cardíaca; Ecocardiografia; Eletrofisiologia cardíaca.

1. Centro Avançado de Ritmologia e Eletrofisiologia – São Paulo/SP – Brasil.

*Autor correspondente: raphaelchiarini@yahoo.com.br

Recebido: 11 Mar 2019 | Aceito: 09 Maio 2019

Editor Associado: J. Tarcísio Medeiros de Vasconcelos

ABSTRACT

Up to 30-40% of patients undergoing cardiac resynchronization therapy (CRT) are described as nonresponders since the initial studies. This paradigm has inspired several modifications of the devices, electrodes and surgical technique in the implant. The definition of CRT response should be rethought, standardized, and ratings based on structural and/or clinical response should be proposed. The authors discuss a series of cases in which sustained clinical improvement was achieved despite structural worsening. Objective: To assess the profile of clinical responders to CRT who have worsened structurally. Method: It is a retrospective cohort of patients in outpatient follow-up from January 2012 to March 2017. We included 13 patients (2.7%) out of a total of 476 submitted to CRT. Inclusion criteria were to present an improvement in functional class according to the New York Heart Association criteria (FC-NYHA) ≥ 1 sustained for at least one year and absence of improvement or worsening of the structural parameters evaluated by transthoracic echocardiogram [ejection fraction (EF), diastolic diameter (LVDD) and systolic diameter (LVSD)]. The variables analyzed were age, gender, FC-NYHA, cardiopathy, echocardiographic and electrocardiographic parameters, medications in use, location of implanted electrodes, device programming, cardiac defibrillator therapies, and mortality. Statistical analysis was performed using non-parametric Wilcoxon and McNemar tests. Results: There were 13 patients, 92% male, mean age 60.9 ± 9.2 years and mean follow-up of 3.3 ± 1.1 years, 76% of CRT associated with implantable cardioverter defibrillator (CRT-D). In pre-implantation, 84.6% were in FC-NYHA III and then 61.5% were in FC-NYHA I ($p = 0.001$). The mean pre-implantation EF was $31.3 \pm 7.6\%$ and 26.6 ± 7.3 ($p = 0.002$) in the last evaluation. The predominant heart disease was non-ischemic in 92.5%, most of which were chagasic cardiomyopathy (CCM) (66%). In the TRC-D group, no shock therapy was recorded in the period; there was one death in a patient with ischemic cardiomyopathy (IC) for the septic shock of pulmonary focus after 2.2 years of follow-up. The mean QRS was 189.9 ± 23.1 ms to 157.9 ± 35.2 after CRT ($p = 0.032$). There was no significant change in pre-and post-implant medications during follow-up. Conclusion: The absence of structural improvement should not be considered therapeutic failure, since CRT seeks to modify the electrical activation, and may be related to better performance and decrease of symptoms, even in evolutionary heart diseases.

KEYWORDS: Cardiac resynchronization therapy; Cardiac insufficiency; Echocardiography; Cardiac electrophysiology.

INTRODUÇÃO

A estimulação cardíaca começou a ser pensada como terapia adjuvante no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) refratária ao tratamento farmacológico em meados dos anos 1990. A base teórica e experimental dessa aplicação é a correção do atraso na contração do ventrículo esquerdo (VE) em pacientes com IC que apresentam bloqueio completo do ramo esquerdo (BRE). Nesses casos, com o advento de exames de imagem como a ecocardiografia, pode-se confirmar que, além do atraso na ativação elétrica, há dessincronia mecânica do ventrículo, diminuindo a eficiência cardíaca, podendo promover remodelamento cardíaco a curto e longo prazos. Importantes estudos randomizados embasaram diretrizes de implante adotadas no Brasil e pelas sociedades científicas mais destacadas dos Estados Unidos e Europa [*American College of Cardiology (ACC)*, *American Heart Association (AHA)*, *Heart Rhythm Society (HRS)* e *European Society of Cardiology (ESC)*], sendo adotados como classe de recomendação I e nível de evidência A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) para pacientes em CF-NYHA II e III, duração do QRS ≥ 150 ms e BRE, desde que com terapia medicamentosa otimizada, ritmo sinusal e FE $\leq 35\%$ ⁸⁻¹¹. Apesar de não haver importantes estudos randomizados, hoje é possível a identificação de outros grupos de pacientes com ampla probabilidade de resposta positiva à TRC, configurando em diretrizes como indicação classe I ou IIa com nível de evidência B⁸⁻¹¹. Apesar dos avanços técnicos dos dispositivos, eletrodos, cirurgia de implante e desenvolvimento de métodos complementares, estudos mais recentes ainda classificam cerca de 30% dos pacientes como não respondedores à TRC a despeito de não haver consenso na definição de resposta à TRC¹⁻⁸. O presente estudo analisou uma coorte retrospectiva de pacientes submetidos à TRC, avaliando o perfil dos pacientes respondedores clínicos à terapêutica, procurando identificar fatores associados ao mecanismo de ação que resulta na melhora clínica sem a presença de melhora estrutural.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo de uma coorte de pacientes em seguimento no Centro Avançado de Ritmologia

e Eletrofisiologia (CARE), no estado de São Paulo, submetidos à TRC no período de janeiro de 2012 a março de 2017.

Analisaram-se idade, gênero, CF-NYHA, cardiopatia, parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos pré e pós-TRC, medicações em uso, localização do implante dos eletrodos, programação do dispositivo, terapias do cardiodesfibrilador e mortalidade. Os critérios para indicação da TRC e seguimento ambulatorial obedeceram ao protocolo institucional que segue as Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis.

O critério utilizado para definição de resposta exclusivamente clínica à TRC foi: melhora da CF pelos critérios da NYHA ≥ 1 sustentada por um período mínimo de 12 meses após a TRC, sem melhora ou com piora dos parâmetros estruturais no ecocardiograma transtorácico.

Os critérios de exclusão foram qualquer aumento da fração de ejeção (FE) do VE e/ou redução dos diâmetros diastólicos e/ou sistólicos finais avaliados por meio do ecocardiograma transtorácico ou melhora clínica não sustentada por um período mínimo de 12 meses.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em médias \pm desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas em porcentagens. A análise estatística foi realizada por meio dos testes não paramétricos de Wilcoxon e McNemar. A representação foi feita pela média, DP e quartis (Tabelas 1, 2 e 3).

RESULTADOS

Foram selecionados 476 prontuários sequenciais de pacientes submetidos à intervenção cirúrgica relacionada à TRC no período de janeiro de 2012 a março de 2017. Treze pacientes (2,7%) obedeceram aos critérios de inclusão, a maioria era do sexo masculino (92%), com idade média de $60,9 \pm 9,2$ anos. Antes do implante, a CF-NYHA foi III em 84,6%, IV em 7,6% e II em 7,6%; FE média do VE foi de $31,3 \pm 7,9$ %, sendo o diâmetro sistólico (DSVE) médio $53,2 \pm 5,1$ mm e o diâmetro diastólico (DDVE) médio de $65,5 \pm 5,9$. A cardiopatia de base distribuiu-se em: cardiomiopatia chagásica (CMC) em 61%; hipertensiva (CMHi) em 15%; dilatada (CMD) em 8%; isquêmica (CMI) em 8%; e hipertrófica (CMH) em 8%. O ritmo sinusal pré-implante estava presente em

76% dos pacientes, com QRS médio de $189,9 \pm 29,1$ ms, sendo identificado padrão de BRE em 61,5%, dos quais 25% estavam associados a desvio do eixo para a esquerda. Padrão bloqueio de ramo direito (BRD) foi evidenciado em 38,8%, sendo 60% associados a bloqueio divisional ântero-superior (BDAS) e 20% associados a bloqueio divisional pósteroinferior (BDPI). O eixo médio pré-implante estava entre

-90 a 0° em 53%. A maioria fazia uso de terapêutica farmacológica em doses otimizada pré- e pós-implante do dispositivo. Não houve mudanças significativas dos medicamentos modificadores de doença, como betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA) e diurético poupados de potássio com as taxas de uso nos momentos pré- e pós-TRC de 100 e 100%, 84,6 e 84,6%, 76,9 e 69,2%, respectivamente. A taxa de diurético de alça se manteve 54% nos períodos pré- e pós-implante (Tabela 1). Após a TRC, com seguimento médio de $3,3 \pm 1,1$ anos, houve melhora de pelo menos 1 ponto na CF-NYHA em 100% dos pacientes ($p = 0,001$) e em 62% houve melhora de 2 pontos. A FE média foi de $31,3 \pm 7,9\%$ no período pré-implante para $26,6 \pm 7,6\%$ pós-implante ($p = 0,002$). Houve aumento dos diâmetros após a TRC: DSVE média $63,2 \pm 6,8$ mm ($p = 0,018$) e DDVE média $70,3 \pm 7,5$ mm ($p = 0,015$).

Tabela 1. Medicações.

Medicação	Pré-TRC	Pós-TRC	p-valor
	n (%)		
Inibidores de enzima conversora de angiotensina	6 (46,2)	7 (53,8)	0,317
Bloqueadores de receptores de angiotensina	5 (38,5)	4 (30,8)	0,317
Furosemida	8 (61,5)	7 (53,8)	0,564
Betabloqueador	13 (100,0)	13 (100,0)	-
Espironolactona	10 (76,9)	9 (69,2)	0,564
Amiodarona	9 (69,2)	10 (76,9)	0,564
Propafenona	1 (7,7)	0 (0,0)	1,000
Nitrato	1 (7,7)	1 (7,7)	-
Digoxina	2 (15,4)	2 (15,4)	-
Ácido acetil salicílico	4 (30,8)	4 (30,8)	-
Anticoagulante oral	5 (38,5)	3 (23,1)	0,157
Estatina	8 (61,5)	8 (61,5)	-

Tabela 3. Eixo elétrico do SâQRS máximo em quadrantes.

SâQRS	Pré-TRC	Pós-TRC	p-valor
	n (%)		
I (-90 a 0°)	7 (53,8)	1 (7,7)	0,027
II (0 a +90°)	2 (15,4)	4 (30,8)	
III (+90 a 180°)	3 (23,1)	6 (46,2)	
IV (180 a -90°)	1 (7,7)	2 (15,4)	

Tabela 2. Comparação dos parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos pré- e pós- terapia de ressincronização cardíaca (TRC).

Variável	Momento	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p-valor
Aorta (mm)	Pré-TRC	10	32,30	2,87	27,00	37,00	30,75	32,00	34,50	0,471
	Pós-TRC	10	31,60	2,80	26,00	36,00	29,75	32,00	33,25	
Átrio esquerdo (mm)	Pré-TRC	12	45,75	10,20	32,00	64,00	35,75	46,00	55,00	0,167
	Pós-TRC	12	48,00	9,83	35,00	70,00	39,00	46,00	54,50	
Diâmetro sistólico ventrículo esquerdo (mm)	Pré-TRC	7	53,29	5,19	46,00	59,00	49,00	55,00	58,00	0,018
	Pós-TRC	7	63,29	6,82	50,00	72,00	61,00	64,00	67,00	
Diâmetro diastólico ventrículo esquerdo (mm)	Pré-TRC	13	65,54	5,97	58,00	81,00	61,00	65,00	68,50	0,015
	Pós-TRC	13	70,38	7,50	54,00	84,00	67,00	70,00	76,50	
Septo (mm)	Pré-TRC	11	8,18	1,08	7,00	10,00	7,00	8,00	9,00	0,732
	Pós-TRC	11	8,36	1,75	6,00	11,00	7,00	8,00	10,00	
Parede posterior (mm)	Pré-TRC	11	8,18	1,17	7,00	10,00	7,00	8,00	9,00	0,726
	Pós-TRC	11	8,00	1,34	6,00	11,00	7,00	8,00	9,00	
Fração de ejeção ventrículo esquerdo (%)	Pré-TRC	13	31,31	7,93	18,00	46,00	28,00	32,00	37,00	0,002
	Pós-TRC	13	26,62	7,63	15,00	41,00	19,50	28,00	31,00	
Ventrículo direito (mm)	Pré-TRC	3	32,33	0,58	32,00	33,00	32,00	32,00	33,00	-
	Pós-TRC	3	29,00	8,19	22,00	38,00	22,00	27,00	38,00	
QRS (ms)	Pré-TRC	13	189,92	29,10	150,00	240,00	160,00	190,00	204,50	0,032
	Pós-TRC	13	157,92	35,21	80,00	200,00	127,50	160,00	180,00	

Os dispositivos foram programados em 76% no modo DDD, sendo 53% *multi-point*, com intervalo atrioventricular (AV) médio de 214 ms. A taxa de estimulação biventricular foi de 98,7%, estando o padrão de estimulação VE-VD em 61,5%, VD-VE em 23% e simultâneo em 15,5%. O QRS sob estimulação biventricular foi $187,1 \pm 25,9$ ms com BDAS em 7% e BDPI em 46%, eixo médio sob estimulação entre +90 a +180° em 43% e entre 0 a +90° em 30%. Quanto à posição dos eletrodos, o ventrículo direito encontrava-se em posição supero-septal-basal, supero-septal-medial e médio-septal-apical em 38, 23 e 38% dos implantes, respectivamente. O eletrodo de VE em posição médio-latero-basal em 23%, supero-latero-basal 15%; médio-latero-medial 15% ínfero-latero-apical 15%, ínfero-latero-medial 15% e supero-antero-basal em 15%. Não houve registros de terapias de choque pelo cardiodesfibrilador. Houve um óbito, em paciente com CMI relacionado a choque séptico de foco pulmonar com 2,2 anos de TRC (Tabelas 1 e 2).

DISCUSSÃO

Este estudo discute a padronização dos critérios de resposta à TRC e propõe a análise tanto sob a ótica estrutural quanto clínica, questionando a real necessidade de se restringir a indicação de TRC àqueles que têm consagrados preditores de resposta estrutural, como presença de BRE e QRS > 150 ms em pacientes com CMD.

Deve-se lembrar que no surgimento da TRC, com o estudo MUSTIC¹⁵, analisou-se exatamente a melhora da capacidade funcional, a qualidade de vida e a preferência do paciente quanto ao modo de estimulação, com estimulação de VE ligada ou não. Restringir a TRC à ótica da melhora estrutural seria negar seu maior benefício para aqueles com cardiomiopatia estrutural evolutiva.

Questiona-se: os distúrbios de condução podem ser a causa da IC ou apenas um fator agravante? No estudo MADIT-CRT²⁵, em paciente com sintomas leves de IC, sexo feminino, ausência de infarto, BRE, QRS > 150 ms, índice de massa corporal (IMC) < 30 kg/m² e reduzido volume atrial esquerdo foram preditores de normalização dos parâmetros e melhora clínica ante a TRC (super-respondedores). Nesses casos é muito provável que a TRC atue na fisiopatogenia da disfunção ventricular, restaurando a normalização.

Nesse contexto, discutimos se a nítida mudança do sentido de ativação (Tabela 3) e a procura da correção do distúrbio de condução foram determinantes da melhora do desempenho clínico mesmo naqueles cuja etiologia seja de uma miocardiopatia evolutiva, como a doença de Chagas.

A maior crítica a estes resultados é a deficiência de outras avaliações clínicas paramétricas. No MUSTIC¹⁵, além da CF-NYHA, foram analisados o teste de caminhada de 6 minutos, o pico de consumo de O₂ (VO₂ pico) e escore de qualidade de vida de Minnesota. A avaliação clínica deste estudo limitou-se à CF-NYHA. Quanto aos referenciais ecocardiográficos, encontra-se a deficiência na avaliação da insuficiência mitral pré- e pós-implante, dado que poderia ser determinante de resposta. Acredita-se que a redução do refluxo mitral ante a TRC possa levar ao aumento de carga pressórica no VE, resultando em aumento dos diâmetros com piora da FE global, porém gerando maior fluxo anterógrado pela via de saída do VE, resultando em melhora clínica. O real entendimento da melhora clínica desse grupo de pacientes deve incentivar trabalhos prospectivos para estudar esse efeito.

CONCLUSÃO

A ausência de melhora estrutural não deve ser considerada falha terapêutica. A dissincronia elétrica pode levar a mudanças do sentido de ativação, causando contrações mais lentas e desarmônicas, resultando em déficit no desempenho hemodinâmico. A TRC procura acelerar e harmonizar a ativação elétrica, corrigindo os distúrbios de condução que pioram o desempenho cardíaco, podendo promover melhora clínica e/ou estrutural.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceitualização, Chiarini R; Duarte CE; Vasconcelos JTM de; Galvão Filho SS. Metodologia, Chiarini R; Duarte CE; Vasconcelos JTM de; Galvão Filho SS; Investigação, Chiarini R; Duarte CE; Silva TR da; Sbaraini AB; Passuello GG; Jesus LD de; Vasconcelos JTM de; Galvão Filho SS; Redação – Primeira versão, Chiarini R; Passuello GG; Silva TR da; Redação – Revisão & Edição, Chiarini R; Duarte CE; Aquisição de Financiamento, Duarte CE; Recursos, Chiarini R; Duarte CE; Supervisão, Duarte CE

REFERÊNCIAS

- Fuganti CJ, Melo CS, Moraes Jr AV, Pachon-Mateos JC, Pereira WL, Galvão Filho SS, et al. Diretriz: – Terapia de ressincronização cardíaca. *Relampa*. 2015;28(Suppl 2):S26-S40.
- 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120>
- Rocha EA, Moreira FT, Quidute AR, Abreu JS, Lima WO, Rodrigues CR, et al. Quem são os super-respondedores à terapia de ressincronização cardíaca? *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(1):61-9. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170020>
- 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. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182618569>
- 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538272>
- 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634444>
- Leclercq C, Gras D, Le Helloc A, Nicol L, Daubert C. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995;129:1133-41. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90394-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90394-1)
- Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NAM. 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. *Circulation*. 2012;126:1784-1800. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182618569>
- Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. <https://doi.org/10.5935/abc.20180190>
- The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:2281-2329. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh150>
- The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
- Martinelli Filho M, Peixoto GL, Siqueira SF, Martins SAM, Nishioka SAD, Costa R, et al. Terapia de ressincronização cardíaca na cardiomiopatia chagásica crônica: boa resposta clínica e pior prognóstico. *Relampa*. 2013;26(1):33-8.
- Garillo R, Salgado Melo C, Pachón Mateos CTC, Silva Jr. O, Leite GMS, Carvalho Elj. Pacientes não responsivos à terapia de ressincronização cardíaca. *Relampa*. 2007;20(3):167-74.
- Menezes Junior AS, Stival WN, Lopes ISP. Indicações da terapia de ressincronização cardíaca: discussão baseada em estudos recentes. *Relampa*. 2014;27(1):34-9.
- Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of BIV pacing in heart failure. *JACC*. 2002;40(1):111-8. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01932-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01932-0)
- Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. CRT: clinical trials, guidelines, and target populations. *Heart Rhythm*. 2012;9(Suppl 8):S3-S13. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.04.026>
- Rocha EA. Analysis of cardiac dyssynchrony. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(4):616-7. <https://doi.org/10.5935/abc.20180200>
- Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 years of cardiac resynchronization therapy. *JACC*. 2014;64(10):1047-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1178>
- Papelbaum B, Galvão Filho SS, Vasconcelos JTM, Duarte CE, Chiarini R, Numata BK, et al. Punção do óstio do seio coronariano ocluído para implante de eletrodo ventricular esquerdo: uma nova alternativa. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2018;28(4):489-91. <https://doi.org/10.29381/0103-8559/20182804489-91>
- Nascimento EA, Wiefels Reis CC, Ribeiro FB, Alves CR, Silva EN, Ribeiro ML, et al. Relação entre dissincronismo elétrico e mecânico em pacientes submetidos a TRC com implante do eletrodo de VE orientado pela cintilografia GATED SPECT. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(4):607-15. <https://doi.org/10.5935/abc.20180159>
- Birnie et al. Incidence of AF with adaptive CR. *Heart Rhythm*. 2017;14(12). <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.08.017>
- Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert JC, Tang ASL, Young JB, et al. Predictors of CRT clinical response. *Eur J Heart Failure*. 2017;19(8):1056-63. <https://doi.org/10.1002/ehf.795>
- Melo CS, Silva Júnior LM, Vazquez BP, Oliveira JC, Salerno HD, Lage JS. Evidências atuais para indicação da terapia de ressincronização cardíaca. *Relampa*. 2013;26(3):151-61.
- Rocha EA, Pereira FTM, Quidute ARP, Abreu JS, Lima JWO, Sobrinho CRMR, et al. Quem são os super-respondedores à ressincronização. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(1):61-9. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170020>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.065>.