

# **DISPOSITIVOS CARDÍACOS ELETRÔNICOS IMPLANTÁVEIS - PARTE II**

Terapia de Ressincronização Cardíaca.

**Diretriz:** Terapia de Ressincronização Cardíaca.

**Autoria:** Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (DECA/SBCCV).

**Participantes:** Fuganti CJ, Melo CS, Moraes Jr AV, Pachon-Mateos JC, Pereira WL, Galvão Filho SS, Costa ERB, Sampaio SMV, Nascimento Jr AM, Costa ARB, Licarião EGD, Pachon EI, Costa R, Baggio Jr JM, Gomes CRM, Barcellos CMB, Fernandes KBR, Pinna Jr BJB, Andrada NC, Bernardo WM, Porto FM, Silva LPRG, Nunes GF, Lima AMC, Giancarlo GM.

**Elaboração final:** 3 de agosto de 2015.

# Sumário

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:.....	5
GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:.....	6
OBJETIVO: .....	6
CONFLITO DE INTERESSES:.....	7
INTRODUÇÃO .....	7
PACIENTES COM BLOQUEIO DE RAMO DIREITO (BRD) OU DISTÚRBIOS DA CONDUÇÃO INTERVENTRICULAR INESPECÍFICOS PODEM SER CANDIDATOS À TRC? .....	9
Recomendação:.....	16
PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL PERMANENTE PODEM OBTER BENEFÍCIOS COM A TRC? .....	17
Recomendação:.....	22
COMO REDUZIR O NÚMERO DE NÃO RESPONDEDORES À TRC? .....	23
Recomendação:.....	27
PACIENTES COM INDICAÇÃO DE TRC DEVEM RECEBER CDI? .....	29
Recomendação:.....	34
QUAL O PAPEL DA TRC EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS OU POUCO SINTOMÁTICOS (CLASSE FUNCIONAL I-II)? .....	35

Recomendação: .....	38
QUAL O PAPEL DA ESTIMULAÇÃO CARDÍACA BIFOCAL DIREITA NA TRC? .....	39
Recomendação .....	42
REFERÊNCIAS .....	43

# DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta Diretriz foi realizada nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH). A questão clínica baseou-se no acrônimo PICO, em que P = paciente, I = intervenção, C = comparação e O = *outcome* ou desfecho. Os unitermos utilizados foram: *Acute Kidney Injury; Adverse Effects; Aged; Arrhythmias, Cardiac; Atrial Fibrillation; Atrial Function; Atrioventricular Node/surgery; Atrioventricular Node; Bundle-Branch Block; Cardiac Output, Low; Cardiac Pacing, Artificial/methods; Cardiac Pacing, Artificial; Cardiac Resynchronization Therapy Devices; Cardiac Resynchronization Therapy; Cardiovascular Diseases/mortality; Catheter Ablation; Cause of Death; Combined Modality Therapy; Comorbidity; Coronary Sinus/innervation; Death, Sudden, Cardiac/prevention & control; Death, Sudden, Cardiac; Defibrillators, Implantable; Device Removal; Disease Management; Disease Progression; Electric Countershock; Electric Stimulation Therapy; Electrodes; Electrodes, Implanted; Electrophysiologic Techniques, Cardiac; Equipment Failure; Exercise Test; Exercise Tolerance; Heart Block; Heart Conduction System; Heart Failure; Heart Ventricles/innervation; Heart Ventricles; Heart-Assist Devices; Hemodynamics; Hospitalization; Intraoperative Complications; Myocardial Contraction; Patient Satisfaction; Quality of Life; Recovery of Function; Severity of Illness Index; Stroke Volume; Survival Analysis; Survival Rate; Tachycardia, Ventricular; Thoracic Surgery;*

*Thoracotomy; Treatment Failure; Ventricular Dysfunction, Left; Ventricular Fibrillation; Ventricular Remodeling.*

Os artigos foram selecionados após criteriosa avaliação da força de evidência. Foram incluídos estudos associados ao menor grau de incerteza disponíveis, ou seja, ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais longitudinais (estudos de coorte), prospectivos ou retrospectivos, além de série de casos. Revisões de caráter puramente narrativo e estudos fisiológicos ou experimentais com modelos animais foram pouco utilizados.

## GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Estudos experimentais ou observacionais de grande consistência.
- B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C: Relatos de caso (estudos não controlados).
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## OBJETIVO:

Fornecer as principais recomendações para indicações de terapia de ressincronização cardíaca.

# CONFLITO DE INTERESSES:

Nenhum conflito de interesses declarado.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma significativa causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com prevalência de 2,4% dos adultos<sup>1</sup>(A). Embora a sobrevivência após o diagnóstico de insuficiência cardíaca tenha melhorado nas duas últimas décadas, as taxas de morte e hospitalização por insuficiência cardíaca permanecem altas e aproximadamente 50% dos pacientes morrem dentro de 5 anos do diagnóstico<sup>1</sup>(A). Adicionalmente, a despeito do tratamento medicamentoso otimizado, muitos pacientes com insuficiência cardíaca permanecem sintomáticos e com redução da qualidade de vida<sup>2</sup>(D).

Em pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca avançada (classe funcional III ou IV da *New York Heart Association*) apesar do tratamento medicamentoso otimizado, com fração de ejeção (FE) ventricular esquerda  $\leq 35\%$  e com QRS  $\geq 120\text{ms}$ , a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) tem evidenciado melhora do estado funcional<sup>3-5</sup>(A) e da capacidade ao

exercício<sup>3(A)6-8(B)</sup>, além de reduzir tanto a necessidade de hospitalização<sup>3(A)7,9(B)</sup> como a mortalidade<sup>5,9(A)</sup>.

Os efeitos benéficos da TRC são diretamente relacionados à melhora do sincronismo eletromecânico das paredes ventriculares, que resulta em benefício funcional e remodelamento reverso do ventrículo esquerdo<sup>7,10(B)</sup>.

Mais recentemente, em pacientes com insuficiência cardíaca discreta a moderada (classe funcional I ou II), a TRC resultou em remodelamento reverso do ventrículo esquerdo e prevenção da progressão da doença, além de redução das hospitalizações e da mortalidade por insuficiência cardíaca<sup>11-13(A)</sup>.

Com base nesses relatos, a TRC está sendo largamente usada em pacientes com insuficiência cardíaca com reduzida função sistólica do ventrículo esquerdo e que apresentem QRS largo ao eletrocardiograma, principalmente padrão de bloqueio de ramo esquerdo (BRE)<sup>14(D)</sup>. Contudo, aproximadamente 30% dos casos selecionados para o tratamento, de acordo com os critérios atuais, não se beneficiam com a TRC<sup>15(A)</sup>. Portanto, a seleção apropriada dos pacientes é crucial para que se obtenha maior taxa de sucesso na TRC.

# PACIENTES COM BLOQUEIO DE RAMO DIREITO (BRD) OU DISTÚRBIOS DA CONDUÇÃO INTERVENTRICULAR INESPECÍFICOS PODEM SER CANDIDATOS À TRC?

A TRC melhora o débito cardíaco e a capacidade física [número necessário para tratar (NNT) = 17, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 9-157]<sup>3(A)</sup> e promove o remodelamento cardíaco reverso, reduzindo a necessidade de internações [NNT = 14, IC 95% 8-74 para insuficiência cardíaca congestiva moderada<sup>3(A)</sup> e NNT = 5, IC 95% 2-180 para insuficiência cardíaca congestiva grave<sup>6(B)</sup>] e melhorando a qualidade de vida e a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca e dissincronismo cardíaco<sup>16(D)</sup>.

A TRC associada ao tratamento medicamentoso otimizado, quando comparada ao tratamento medicamentoso otimizado isoladamente, reduz o risco

absoluto de morte em 9,7% dos casos, beneficiando 1 a cada 10 pacientes tratados por 29 meses [redução do risco absoluto (RRA) = 9,7%, IC 95% 3,8-15,6; NNT = 10, IC 95% 6-26]<sup>9</sup>(A). Todos os estudos que corroboram essas afirmações foram feitos com pacientes com QRS alargado (> 120 ms), em sua maioria portadores de BRE.

As diretrizes brasileiras, norte-americanas e europeias indicam a TRC para portadores de QRS alargado, independentemente do tipo de distúrbio da condução<sup>16-18</sup>(D). No entanto, questiona-se se os benefícios que os pacientes com BRE obtêm com a TRC estendem-se àqueles com outros tipos de distúrbios da condução intraventricular, como BRD ou distúrbios da condução intraventricular inespecíficos.

Os dados iniciais dos casos com BRD tratados com TRC nos estudos *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation* (MIRACLE) e *Contact-CD*<sup>19</sup>(B) demonstraram que os pacientes obtiveram melhora semelhante ao grupo placebo na classe funcional, sem mudanças objetivas dos índices de análise de insuficiência cardíaca congestiva [teste de caminhada de 6 minutos, volume máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> máx), FE ventricular esquerda ou níveis de norepinefrina].

Um estudo de coorte retrospectivo analisou 335 pacientes submetidos a TRC, 61,4% deles portadores de BRE, 11,3% com BRD e 27,8% com distúrbios da

condução intraventricular<sup>20</sup>(B). Após acompanhamento de 3,4 anos ( $\pm 1,2$  ano), a análise multivariada não revelou diferenças na taxa de mortalidade entre os grupos. Entretanto, aqueles com BRD e distúrbios da condução intraventricular apresentaram remodelamento reverso e melhora funcional inferiores aos daqueles com BRE. Salienta-se, no entanto, que os pacientes com BRD e distúrbios da condução intraventricular, em sua maioria, tinham maior incidência de cardiopatia isquêmica, com predominância do sexo masculino. Além disso, esse estudo não teve poder estatístico para a análise da mortalidade total<sup>20</sup>(B).

Dados recentes confirmam que o uso de TRC em portadores de morfologias do QRS que não o BRE (BRD e/ou distúrbios da condução interventricular inespecíficos) apresentam menor benefício que pacientes com BRE. O uso de TRC em portadores de morfologias do QRS que não o BRE deve ser considerado somente diante de intervalo PR prolongado<sup>21</sup>(B) e comprovação de dissincronia por estudo de imagem (ecocardiografia, tomografia ou ressonância magnética).

Recente revisão sistemática com metanálise avaliou quase 7 mil pacientes, dos quais 1.683 com morfologias do QRS que não o BRE. Nessa população, o uso de TRC não reduziu a mortalidade e/ou a hospitalização [*hazard ratio* (HR) = 1,09, IC 95% 0,85-1,39]<sup>22</sup>(A). A nova diretriz europeia excluiu o uso de TRC em populações com morfologias do QRS que não o BRE<sup>23</sup>(D). Entretanto, ao se

avaliar, através de questionários, a aderência a essa orientação, observou-se que 67% dos centros europeus continuam implantando TRC em pacientes com ritmo sinusal, em classe funcional II, III ou IV, com FE < 35% e com morfologias do QRS que não o BRE<sup>24</sup>(D).

Não existem estudos controlados desenhados especificamente para avaliar o papel da TRC em pacientes com BRD ou distúrbios da condução intraventricular. A avaliação de subgrupo do estudo *Cardiac Resynchronization - Heart Failure* (CARE-HF) mostrou que, em uma análise multivariada, a presença de BRD e o prolongamento do intervalo PR levaram a pior resposta da TRC que em pacientes com BRE<sup>25</sup>(B).

Uma revisão sistemática de estudos controlados analisou o papel da TRC na insuficiência cardíaca congestiva<sup>26</sup>(B). Foram selecionados os estudos que especificaram a subpopulação de pacientes com BRD, ou seja, MIRACLE<sup>3</sup>(A), Contak-CD<sup>7</sup>(B), CARE-HF<sup>9</sup>(B), *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy* (MADIT-CRT)<sup>12</sup>(A) e *Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial* (RAFT)<sup>13</sup>(A), com um total de 5.456 pacientes. O subgrupo de portadores de BRD oscilou de 4,3% a 12,5%. O estudo CARE-HF<sup>9</sup>(B) revelou que os pacientes com BRD apresentavam o dobro de risco de mortalidade por qualquer causa ou

hospitalização por problemas cardiovasculares. Um subestudo derivado do MADIT-CRT<sup>12</sup>(A) demonstrou que os benefícios da TRC foram limitados aos pacientes com BRE e aqueles com BRD ou distúrbios da condução intraventricular não obtiveram benefícios. Da mesma forma, nos integrantes do RAFT<sup>13</sup>(A), a análise da morfologia do QRS demonstrou que os que apresentavam BRD não foram beneficiados pela TRC. Os autores dessa revisão sistemática concluíram que não existiam dados suficientes para analisar o papel da TRC em pacientes com BRD e que mesmo o levantamento realizado por eles não caracterizava uma metanálise.

A base fisiopatológica fundamental do papel da TRC na melhora da insuficiência cardíaca congestiva é a correção do dissincronismo cardíaco, que pode estar presente em todos os padrões eletrocardiográficos de portadores de insuficiência cardíaca congestiva (BRE, BRD, distúrbios da condução intraventricular inespecíficos, QRS estreito e estimulação do ventrículo direito ou do ventrículo esquerdo). Porém, no BRE, os locais de máximo dissincronismo ocorrem predominantemente nas paredes lateral, posterior e inferior, enquanto nos pacientes com BRD ou distúrbios da condução intraventricular inespecíficos o padrão de dissincronismo é mais imprevisível<sup>27</sup>(C). Ademais, na maioria das vezes o cabo-eletrodo transvenoso utilizado na ressincronização é posicionado nas regiões lateral ou látero-basal do ventrículo esquerdo. Nos pacientes com

BRD, essa região apresenta menor taxa de retardo de ativação que nos portadores de BRE<sup>28</sup>(C). Esses dados podem explicar, pelo menos em parte, a pior resposta da TRC observada nas morfologias do QRS que não o BRE. Nesses casos, o uso da ecocardiografia parece ser promissor, entretanto sua utilidade na indicação como guia para o implante do cabo-eletrodo da TRC<sup>29</sup>(B) ainda está em avaliação clínica. Em pacientes com BRD, a coexistência de bloqueio das divisões do ramo esquerdo pode identificar aqueles com maior dissincronismo cardíaco e, portanto, com maior chance de resposta à TRC<sup>30</sup>(C).

Apesar das fortes evidências de que somente pacientes com BRE obtêm benefícios da TRC<sup>3-5,9,31</sup>(A), os estudos clínicos que nortearam as diversas diretrizes de TRC apresentam como critério de inclusão a duração absoluta do QRS e não sua morfologia específica. Não há estudo clínico controlado que analise especificamente o papel da TRC em pacientes com BRD ou distúrbios da condução intraventricular. Isso está demonstrado numa análise de quase 6 mil pacientes dos estudos *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure* (COMPANION) (classe funcional III-IV), CARE-HF (classe funcional III-IV), MADIT-CRT (classe funcional I-II) e RAFT (classe funcional II-III), que mostrou benefício do uso de TRC em pacientes com BRE [risco relativo (RR) = 0,64, IC 95% 0,52-0,77], porém esse benefício não foi encontrado na mesma proporção em pacientes com morfologias do QRS que não

o BRE (BRD e/ou distúrbios da condução intraventricular inespecíficos) (HR= 0,97, IC 95% 0,82-1,15)<sup>31</sup>(A). Entretanto, estudos observacionais demonstram que qualquer morfologia de QRS largo que não o BRE pode obter benefício significativo com a TRC desde que exista dissincronia nas paredes do ventrículo esquerdo, comprovada por meio de métodos de imagem, como ecocardiografia tecidual ou tridimensional.

## Recomendação:

Até que sejam conduzidos estudos clínicos com a finalidade de avaliar a TRC em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave e bloqueio que não o BRE (BRD e distúrbios da condução intraventricular), as atuais recomendações para indicação de TRC devem ser mantidas (D). As análises de subgrupos sugerem que a resposta positiva da TRC se limita a pacientes com BRE e que há pouco ou nenhum benefício naqueles com BRD ou distúrbios da condução intraventricular (B). A TRC em pacientes com BRD ou distúrbios da condução intraventricular não reduz a morte e/ou a hospitalização (A). Não está claro se, entre os pacientes com BRD ou distúrbios da condução intraventricular, é preciso identificar aqueles com maior potencial de resposta clínica à TRC, como a coexistência de intervalo PR longo (B), grandes aumentos da duração do QRS, coexistência de bloqueios fasciculares esquerdos ou documentação de dissincronismo por método de imagem (C). (Obs.: Apesar de a TRC não ser brilhante nesses casos, não há contra-indicação, podendo ser indicada principalmente quando detectada dissincronia das paredes do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma ou por outro método de imagem.)

# PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL PERMANENTE PODEM OBTER BENEFÍCIOS COM A TRC?

Até recentemente, não havia consenso acerca da indicação da TRC para portadores de fibrilação atrial permanente, apesar de a presença dessa arritmia ser fator agravante da insuficiência cardíaca. Em todas as diretrizes, a classe funcional I de indicação incluía somente pacientes em ritmo sinusal com FE rebaixada, QRS largo, classe funcional III e IV, refratários ao tratamento medicamentoso otimizado<sup>6(B)</sup><sup>32,33(D)</sup>.

Sempre persistiu a dúvida se a falta de contribuição do débito atrial no desempenho cardíaco seria preponderante para a resposta à TRC, sendo parte da melhora do débito cardíaco muitas vezes atribuída à otimização dos intervalos atrioventriculares na estimulação biventricular, dado o impacto da contribuição atrial<sup>34(C)</sup>.

Entretanto, há estudos que evidenciam resposta clínica satisfatória em portadores de fibrilação atrial permanente com condução atrioventricular reduzida por fármacos ou ablação. Atualmente, a fibrilação atrial permanente

deixou de ser um fator de exclusão para a TRC<sup>35,36</sup>(B). Em paciente com insuficiência cardíaca, fibrilação atrial permanente, alta resposta ventricular, FE  $\leq$  35% e QRS  $\geq$  120ms, o uso de TRC é fator de risco de morte e/ou hospitalização (HR = 1,69, IC 95% 1,01-2,83; P = 0,046)<sup>35</sup>(B).

Há publicações recentes que demonstram benefícios clínicos e diminuição da mortalidade e da hospitalização por insuficiência cardíaca, além de melhora da classe funcional, em pacientes com FE  $\leq$  35%, QRS  $\geq$ 120 ms e fibrilação atrial permanente com ablação do nó atrioventricular submetidos a TRC, em comparação à estimulação ventricular direita isoladamente<sup>37,38</sup>(B). A TRC com ablação do nó atrioventricular é melhor que a estimulação ventricular direita isoladamente quanto ao risco de morte e hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva e/ou descompensação da insuficiência cardíaca congestiva, com RRA em 14,5%, e beneficiando 1 a cada 7 pacientes tratados por 20 meses (RRA = 14,5%, IC 95% 3,2-25,6; NNT = 7, IC 95% 4-29)<sup>37</sup>(B). No acompanhamento de 2 anos, demonstrou 83% de respondedores ao tratamento com TRC e 63% dos tratados apenas com estimulação ventricular direita<sup>39</sup>(B).

Avaliação dos efeitos da TRC em pacientes com e sem fibrilação atrial foi realizada por revisão sistemática e metanálise, observando-se que os benefícios da TRC parecem ser atenuados em portadores de fibrilação atrial. O risco de morte e a ausência de resposta clínica foram mais presentes em portadores de

fibrilação atrial, quando comparados aos pacientes em ritmo sinusal<sup>40</sup>(B). A ablação do nó atrioventricular melhorou os resultados da TRC em portadores de fibrilação atrial, especialmente naqueles em que a porcentagem de estimulação biventricular era < 90%<sup>41</sup>(B). A ablação do nó atrioventricular em pacientes com insuficiência cardíaca e TRC é fator independente para melhora da mortalidade em 2 anos (HR = 0,13, IC 95% 0,003-0,58)<sup>40</sup>(B).

Metanálise de 13 estudos clínicos que envolveram 2.882 pacientes em classe funcional II para comparar os benefícios da TRC em portadores de fibrilação atrial comparativamente a pacientes em ritmo sinusal não constatou diferença significativa nos resultados observados, como melhora da FE ou da classe funcional<sup>42</sup>(B).

Quando existe fibrilação atrial permanente, a porcentagem de estimulação biventricular, tal como no ritmo sinusal, deve superar 95% do tempo da estimulação, sendo necessário suprimir o nó atrioventricular com ablação por radiofrequência da junção atrioventricular, para assegurar alta porcentagem de estimulação. Esse benefício foi demonstrado pelo estudo *Post AV Nodal Ablation Evaluation* (PAVE)<sup>43</sup>(A) e outras publicações do gênero<sup>38,40-42,44</sup>(B). O uso de estimulação biventricular durante 6 meses aumenta a distância da caminhada de 6 minutos ( $82,9 \pm 94,7$  m), comparativamente a pacientes tratados com estimulação

ventricular direita isoladamente ( $61,2 \pm 90$  m) ( $P = 0,04$ )<sup>43</sup>(A).

Em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II-III (a maioria em classe funcional II), portadores de fibrilação atrial sem ablação do nó atrioventricular e candidatos a TRC, o benefício apresentado pela TRC comparativamente ao cardiodesfibrilador implantável (CDI) isolado foi mínimo<sup>45</sup>(B).

Em pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional II-IV (a maioria em classe funcional III), portadores de fibrilação atrial e candidatos a TRC, submetidos a ablação do nó atrioventricular, observa-se resposta terapêutica semelhante à dos portadores de ritmo sinusal, sendo respondedores à TRC 79% dos pacientes em ritmo sinusal, 85% dos pacientes com fibrilação atrial com ablação da junção atrioventricular e somente 14% dos pacientes com fibrilação atrial sem ablação da junção atrioventricular. Em decorrência do tamanho da amostra e do tempo de acompanhamento, não foram demonstradas diferenças significativas entre mortalidade por qualquer causa e mortalidade cardíaca nessa população<sup>46</sup>(B). São fatores independentes de morte cardíaca a idade avançada do paciente (HR = 1,12, IC 95% 1,02-1,23) e a presença de fibrilação atrial sem ablação da junção atrioventricular (HR = 5,22, IC 95% 1,60-17,01)<sup>46</sup>(B).

Ao avaliar pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em classe funcional II-IV (a maioria em classe funcional III), a maior parte com cardiopatia não isquêmica, portadores de fibrilação atrial, FE  $\leq$  30% e QRS  $\geq$  150 ms, todos tratados com TRC, observou-se que tratar a fibrilação atrial com ablação da junção atrioventricular reduz o risco de mortalidade por qualquer causa em 13%, comparativamente ao controle da frequência ventricular por medicamentos (RRA = 13,1, IC 95% 4,1-22,1). Portanto, há benefício de 1 a cada 8 pacientes tratados com TRC com fibrilação atrial tratada pela ablação da junção atrioventricular durante 34 meses, comparativamente ao uso de TRC com fibrilação atrial e controle da frequência ventricular por medicações (NNT = 8, IC 95% 5-24)<sup>47</sup>(B). Outro estudo encontrou taxa de sobrevida em 2 anos de 96% dos pacientes tratados com TRC e fibrilação atrial com ablação e de 76,5% dos pacientes tratados com TRC e fibrilação atrial sem ablação, reduzindo o risco de morte por qualquer causa em 18,6% e beneficiando 1 a cada 5 pacientes tratados com TRC e fibrilação atrial com ablação (RRA = 18,6, IC 95% 6,8-30,4; NNT = 5, IC 95% 3-15)<sup>38</sup>(B). A ablação da junção atrioventricular em pacientes com fibrilação permanente e TRC reduz significativamente a mortalidade por qualquer causa e a morte cardíaca<sup>47,48</sup>(B).

## Recomendação:

A TRC pode ser indicada para portadores de fibrilação atrial em classe funcional III e IV na presença de QRS alargado  $\geq 120$  ms, FE  $\leq 35\%$  e tratamento medicamentoso otimizado (B). Ressalta-se a importância da redução da condução nodal atrioventricular, preferencialmente com ablação da junção atrioventricular, para garantir a estimulação biventricular em mais de 95% do tempo (B). O benefício da TRC em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial e ablação da junção atrioventricular é semelhante ao dos portadores de insuficiência cardíaca congestiva com ritmo sinusal (B). Em paciente com fibrilação atrial permanente e alta resposta ventricular, a utilização de TRC sem ablação atrioventricular é fator de risco de morte e/ou aumento de necessidade de hospitalização (B). A TRC também pode ser considerada em portadores de fibrilação atrial com disfunção ventricular, candidatos à ablação do nó atrioventricular, para controle de frequência cardíaca (D). Não há dados suficientes para indicação de TRC a pacientes em classe funcional II (B).

# COMO REDUZIR O NÚMERO DE NÃO RESPONDADORES À TRC?

A resposta à TRC pode ser mensurada por critérios clínicos ou morfológicos.

Os critérios clínicos mais utilizados são: melhora da classe funcional, aumento do VO<sub>2</sub> no teste ergoespirométrico e redução das taxas de hospitalização e mortalidade<sup>3,9(A)</sup><sup>49(B)</sup>. O critério morfológico mais utilizado é a redução > 15% do volume sistólico final do ventrículo esquerdo<sup>50(B)</sup>. No entanto, até 31% dos pacientes submetidos a TRC não apresentaram melhora clínica, dos quais 15% permaneceram clinicamente inalterados e 16% apresentaram piora<sup>50(B)</sup>.

A resposta clínica à TRC está intimamente relacionada a indicação clínica criteriosa, implante realizado sob técnica adequada e acompanhamento individualizado do paciente e de seu dispositivo cardíaco. A complexidade técnica, os custos elevados<sup>51(A)</sup> e especialmente os benefícios oferecidos aos pacientes com insuficiência cardíaca tornam obrigatório o aumento do número de respondedores à TRC. Há melhora significativa da qualidade de vida em pacientes em classe funcional III-IV, porém sem modificação significativa em pacientes em classe funcional I-II<sup>52(A)</sup>.

Pacientes submetidos a TRC apresentaram redução da mortalidade e melhora funcional, nos quais em mais de 70% a duração do QRS era  $\geq 150$  ms. Naqueles em que a duração do QRS situava-se entre 120 ms e 149 ms, a avaliação de dissincronia mecânica pelo ecocardiograma, determinada pela presença de retardo interventricular  $> 49$  ms (diferença entre o início do QRS e a abertura da valva pulmonar e o início do QRS e a abertura da valva aórtica), revelou-se um marcador de reposta clínica adequada<sup>9</sup>(A).

A ausência de cardiopatia isquêmica é reconhecida como um marcador de boa resposta à TRC<sup>53</sup>(B). O remodelamento reverso também foi mais expressivo nos pacientes com duração de QRS  $\geq 150$  ms<sup>13</sup>(A)<sup>54</sup>(B). Apesar de ter sido usada como critério de inclusão a duração e não a morfologia do QRS, aproximadamente 70% dos pacientes incluídos nos estudos apresentavam BRE completo<sup>3,9</sup>(A)<sup>49</sup>(B), que se correlaciona com maior taxa de melhora clínica e estrutural<sup>13</sup>(A)<sup>54</sup>(B). Os que apresentavam BRD completo ou outros retardos de condução intraventricular tiveram evolução semelhante à do tratamento farmacológico<sup>25</sup>(B).

Em pacientes com cardiopatia isquêmica, diante da avaliação de variáveis clínicas e morfológicas, foram preditores de resposta clínica e morfológica favorável a presença de dissincronia do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma, a concordância entre a posição do cabo-eletrodo do ventrículo esquerdo e a região do ventrículo esquerdo com maior retardo, e a ausência de fibrose miocárdica do ventrículo esquerdo avaliada pela ressonância magnética. Além disso, fatores demográficos e comorbidades, como idade mais avançada e disfunção renal, correlacionaram-se com pior evolução<sup>55</sup>(B).

Quanto à técnica cirúrgica, os estudos que avaliaram a TRC<sup>3,9</sup>(A)<sup>49</sup>(B) não definiram o local específico para o implante do cabo-eletrodo do ventrículo esquerdo. Após o implante, a avaliação clínica é controversa em relação à melhor posição<sup>56,57</sup>(B), havendo tendência de melhor resposta com o implante na parede lateral do ventrículo esquerdo e pior nas regiões anterior ou apical do ventrículo esquerdo.

Em relação à abordagem cirúrgica, na avaliação da técnica epicárdica comparativamente à transvenosa não há evidências de resposta clínica superior de uma delas<sup>58</sup>(B).

Após o implante do ressincronizador cardíaco, o paciente deve ser avaliado periodicamente a fim de manter a terapia clínica, avaliar a estabilidade e o desempenho dos cabos-eletrodos, e otimizar a programação do dispositivo de acordo com o cenário clínico, que pode ser extremamente dinâmico na insuficiência cardíaca<sup>59</sup>(B). O aparecimento de fibrilação atrial persistente ou permanente é um marcador forte de deterioração tanto clínica como funcional por perda da contração atrial e inibição da estimulação biventricular. O controle farmacológico da frequência cardíaca ou a ablação do nó atrioventricular podem restabelecer a estimulação biventricular e as respostas morfológicas e clínico-funcionais favoráveis. O desenvolvimento de outras comorbidades (por exemplo, anemia, hiponatremia) e a falta de adesão à terapêutica são motivos de resposta clínica inadequada passível de tratamento e ajuste clínicos<sup>59</sup>(B).

Os cuidados necessários para reduzir o número de não respondedores estão descritos na recomendação a seguir<sup>16,17,23</sup>(D).

# Recomendação:

Para reduzir o número de não respondedores à TRC são necessários alguns cuidados (D):

Antes do implante

Realizar o procedimento em um centro especializado com programa de triagem e acompanhamento dos pacientes.

Identificar os pacientes com maior chance de resposta clínica entre aqueles com duração de QRS entre 120 ms e 149 ms e presença de dissincronia mecânica documentada por método de imagem. Aqueles com morfologia de BRE possuem mais probabilidade de sucesso que aqueles com BRD ou retardo inespecífico de condução.

Realizar ressonância magnética cardíaca para selecionar bons candidatos à TRC entre os portadores de cardiopatias associadas a fibrose miocárdica. Entretanto, a presença de extensa fibrose não contraindica a TRC.

- Durante o implante

1. Selecionar uma veia adequada em relação às regiões ativadas mais tardiamente. As mais adequadas são a póstero-lateral ou a marginal, pois pelo menos uma delas é acessível em 51% dos casos e ambas, em 46%.

2. Posicionar os cabos-eletrodos no ventrículo direito e no seio coronário de modo a manter a maior distância possível entre seus extremos.

3. Após o implante

4. Submeter o paciente a avaliação clínica e testar periodicamente o dispositivo cardíaco por um profissional especializado, adequando os intervalos atrioventricular e interventricular do marcapasso ressinchronizador à resposta clínica do paciente.

5. Averiguar a adesão do paciente à terapia clínica.

6. Avaliar a ocorrência de comorbidades frequentes em pacientes com insuficiência cardíaca (por exemplo, anemia, hipotireoidismo, hiponatremia).

7. Testar a integridade do sistema (impedâncias, limiares de estimulação e sensibilidade) e o porcentual de estimulação biventricular.

8. Verificar a posição do cabo-eletrodo ventricular esquerdo quanto à necessidade e à possibilidade de mudança do sítio de estimulação.
9. Averiguar e tratar arritmias supraventriculares e ventriculares que comprometam o desempenho do dispositivo (por exemplo, fibrilação atrial crônica paroxística ou persistente, extras sístoles atriais e ventriculares frequentes).
10. Otimizar os parâmetros de programação de acordo com o ecocardiograma.

## PACIENTES COM INDICAÇÃO DE TRC DEVEM RECEBER CDI?

Em pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional III-IV, tanto a TRC isolada (TRC-P)<sup>3,9(A)</sup> como a associada ao CDI (TRC-D)<sup>5(A)</sup> produzem impacto na morbidade e na mortalidade.

Ao avaliar a mortalidade por qualquer causa com hospitalização, o tratamento TRC-D reduziu o risco absoluto em relação ao tratamento medicamentoso otimizado em quase 12%, beneficiando 1 a cada 8 pacientes tratados por 12 meses (RRA = 11,9, IC 95% 5,3-18,5; NNT = 8, IC 95% 5-19)<sup>5(A)</sup>.

O tratamento com dispositivo TRC-D reduz o risco absoluto do desfecho

combinado de mortalidade cardíaca e necessidade de hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada em 16% em relação ao tratamento medicamentoso otimizado, beneficiando 1 a cada 6 pacientes tratados com TRC-D por 12 meses (RRA = 16,1, IC 95% 9,3-22,9; NNT = 6, IC 95% 4-11)<sup>5</sup>(A).

A taxa de mortalidade em 30 dias (incluindo a taxa durante o procedimento e em até 30 dias) foi maior no grupo TRC-D em relação ao tratamento medicamentoso otimizado (2,35% e 1,29%, respectivamente). O tempo médio para realização da TRC-D é de 176 minutos e a taxa de óbito durante o procedimento é de 0,5%, sem diferença significativa ao ser comparado com a TRC-P<sup>5</sup>(A).

Nesses pacientes, o uso de TRC-P não apresentou diferença na mortalidade comparativamente à TRC-D no acompanhamento durante um ano. Entretanto, a TRC-D reduziu o risco absoluto de morte em 7%, quando comparada ao tratamento medicamentoso otimizado, beneficiando 1 a cada 14 pacientes tratados com TRC-D (RRA = 6,9, IC 95% 1,8-12; NNT = 14, IC 95% 8-55)<sup>5</sup>(A).

Analisando-se o subgrupo de pacientes em classe funcional IV, não se verificou diferença na mortalidade entre a TRC-P e a TRC-D<sup>60</sup>(B).

A TRC-P associada a tratamento medicamentoso otimizado reduziu o risco

absoluto em 16,5% do desfecho combinado de mortalidade e hospitalização, em comparação com o uso do tratamento medicamentoso otimizado isolado, beneficiando 1 a cada 6 pacientes tratados em 29 meses (NNT = 6, IC 95% 4-10). Com relação à mortalidade em 29 meses, houve redução absoluta de 9,7%, beneficiando 1 a cada 10 pacientes tratados (NNT = 10, IC 95% 6-26)<sup>9</sup>(A). Essa redução da mortalidade manteve-se no acompanhamento de 37,4 meses, com RRA de morte súbita de 5,8% (IC 95% 1,6-10), beneficiando 1 a cada 17 pacientes tratados (NNT = 17, IC 95% 10-64) e morte de qualquer causa de 13,4%, beneficiando 1 a cada 7 pacientes tratados<sup>61</sup>(B).

Estudos indicam que a TRC-P e a TRC-D são ambas custo-efetivas em relação aos padrões aceitáveis de intervenções terapêuticas<sup>62</sup>(B). Deve-se, porém, levar em conta os problemas inerentes às complicações decorrentes de defeitos do cabo-eletrodo de desfibrilação, que podem chegar a 15% em 3 anos e a 30% em 8 anos após o implante<sup>11</sup>(A)<sup>63</sup>(B). Tais complicações podem resultar em choques inapropriados do CDI, com comprometimento substancial da qualidade de vida e da custo-efetividade da TRC-D.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em classe funcional I-II, acompanhados por 12 meses, não se encontrou diferença no desfecho primário (piora clínica da insuficiência cardíaca congestiva), comparando-se a TRC-D com a TRC-P. Observou-se, porém, um grau significativo de remodelamento naqueles

com a TRC ligada (redução do volume sistólico final e do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e aumento da FE)<sup>12(A)</sup>, o que também havia sido constatado em investigação que comparou a TRC-D ao CDI por 28 meses<sup>64(A)</sup>. Esse mesmo estudo evidenciou redução de 8,2% do desfecho combinado de mortalidade e ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva (NNT = 12) favorável à TRC-D comparativamente ao CDI<sup>64(A)</sup>. Apesar de não haver diferença na mortalidade entre os grupos, houve redução significativa (9%) dos eventos adversos relacionados à insuficiência cardíaca congestiva (NNT = 11) no grupo TRC-D. Os pacientes com QRS  $\geq$  150 ms foram os que obtiveram os maiores benefícios<sup>12,64(A)</sup>. Em portadores de BRE, o acompanhamento tardio de 7 anos revelou redução de 11% da mortalidade (NNT = 9) em favor da TRC-D<sup>13(A)</sup>.

Três fatores falam a favor do implante preferencial de TRC-D em pacientes menos graves<sup>16,18,23(D)</sup>. Primeiro, os estudos randomizados utilizaram quase exclusivamente a TRC-D, de modo que há pouca evidência clínica sustentando o uso de TRC-P nessa população. Segundo, há maior sustentação para o uso da TRC-D em pacientes mais jovens, em classe funcional I-II, com menor comorbidade e maior expectativa de vida. Terceiro, em pacientes em classe funcional I-II há alta proporção de morte súbita cardíaca em relação à mortalidade total e a análise de subgrupos mostra que o benefício conferido pelo

CDI em termos de aumento da sobrevida foi limitado àqueles em classe funcional II. Diante desses dados, o implante de TRC-D mostrou-se a opção preferencial em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em graus menos avançados<sup>16,18,23</sup>(D). O implante de TRC-D em portadores de classe funcional I-II reduz o risco absoluto de morte em 3,6%, beneficiando 1 a cada 28 pacientes tratados (RRA = 3,6, IC 95% 1,7-5,5; NNT = 28, IC 95% 18-59)<sup>65</sup>(A).

## Recomendação:

O implante de cardiodesfibrilador multissítio (TRC-D) é indicado para reduzir a mortalidade tanto total como arritmica (A), diminuir o número de internações por insuficiência cardíaca (A) e prevenir a evolução da disfunção miocárdica por meio do remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (A) em pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional II-III, FE  $\leq$  35%, QRS  $\geq$  130 ms, tratamento medicamentoso otimizado e indicação de CDI. A TRC-D também está indicada para pacientes em classe funcional I, ritmo sinusal, cardiopatia isquêmica, QRS com padrão de BRE, duração  $\geq$  150 ms e FE  $\leq$  30% (D). Na classe funcional IV, a escolha preferencial é pelo implante de TRC-P (D). Os critérios de exclusão da TRC-D são principalmente a taquicardia ventricular incessante, as infecções sistêmicas, as doenças psiquiátricas limitantes, a recusa do paciente e as doenças debilitantes com expectativa de vida inferior a um ano (D).

# QUAL O PAPEL DA TRC EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS OU POUCO SINTOMÁTICOS (CLASSE FUNCIONAL I-II)?

A TRC nos pacientes em classe funcional III e IV encontra-se bem consolidada, apoiada em fortes evidências originadas de vários ensaios clínicos randomizados<sup>3-5,9,11-13,66(A)</sup>. Nos últimos anos, porém, o papel dessa terapia em pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos vem recebendo destaque na comunidade médica.

Em estudo envolvendo pacientes em classe funcional I-II, FE  $\leq$  40%, QRS  $\geq$  120 ms e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo  $\geq$  55 mm, em acompanhamento de 12 meses, foram avaliados pacientes submetidos a TRC + CDI com TRC ativada (TRC-D) comparativamente a TRC + CDI com TRC desativada (CDI). Não houve melhora do desfecho primário (piora clínica) entre os dois grupos (P = 0,1), apesar de o grupo TRC-D ter apresentado redução significativa do risco de hospitalização associada à piora da insuficiência cardíaca em 4% (NNT = 25). Nesses pacientes, a TRC-D esteve associada a redução

significativa dos diâmetros sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo e a aumento da FE ( $P < 0,001$ )<sup>11</sup>(A). Na análise tardia de 24 meses, a TRC-D proporcionou redução do risco de piora do desfecho clínico composto em 15% (NNT = 6) e melhora significativa dos parâmetros ecocardiográficos de remodelamento reverso<sup>67</sup>(A).

Nos pacientes em classe funcional I-II, FE  $\leq 30\%$ , QRS  $\geq 130$  ms, ritmo sinusal, tratamento medicamentoso otimizado e indicação de CDI, em acompanhamento médio de 29 meses, a comparação entre TRC-D e CDI isoladamente demonstrou que, no desfecho primário combinado (mortalidade ou eventos de insuficiência cardíaca), a TRC-D reduziu o risco em 8,2% (NNT = 12), quando comparada a o CDI. Não houve evidências do benefício da TRC-D em reduzir a mortalidade isoladamente, entretanto a TRC-D esteve associada à redução do risco de eventos por insuficiência cardíaca em 9% (NNT = 11), quando comparada ao CDI. No desfecho secundário, também se observou melhora significativa dos parâmetros ecocardiográficos de remodelamento reverso. A análise dos subgrupos sugeriu que há evidências de benefícios da TRC-D nos pacientes em classe funcional II e QRS  $> 150$  ms<sup>12</sup>(A). Em portadores de BRE, o acompanhamento tardio de 7 anos revelou redução de 11% da mortalidade (NNT = 9) a favor da TRC-D<sup>64</sup>(A).

Em acompanhamento de 40 meses, a TRC-D e o CDI isoladamente foram avaliados comparativamente em pacientes em classe funcional II-III, FE  $\leq 30\%$ ,

ritmo sinusal ou fibrilação/*flutter* atriais, e QRS  $\geq$  120 ms (ritmo intrínseco) ou  $\geq$ 200 ms (ritmo de marcapasso). A TRC-D associou-se à redução de risco de desfecho primário composto de mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca em 7,2% (NNT = 14). Quando se avaliou a mortalidade isoladamente, a TRC-D reduziu o risco em 5,3% (NNT = 19)<sup>64</sup>(A). Na análise multivariada de subgrupos, ritmo sinusal, QRS  $\geq$  150 ms e BRE estiveram associados a melhor resposta na TRC-D<sup>13</sup>(A).

Revisões sistemáticas de estudos que envolveram pacientes assintomáticos e levemente sintomáticos submetidos a TRC-D e comparados com CDI corroboraram essas evidências, demonstrando associação entre a TRC-D, o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo, e a redução da mortalidade por todas as causas e da hospitalização por insuficiência cardíaca<sup>68,69</sup>(A). Ao avaliar 4.572 pacientes de 6 ensaios clínicos randomizados com TRC-D em pacientes em classe funcional I-II, houve redução da mortalidade por qualquer causa de 4,2%, com benefício do uso de TRC-D em 1 a cada 24 pacientes tratados (NNT = 24, IC 95% 16-45)<sup>68</sup>(A). Se avaliarmos somente os pacientes em classe funcional I e com indicação de TRC-D, o tratamento não modificará a mortalidade (NNT = 88-infinito; P = 0,71)<sup>69</sup>(A).

# Recomendação:

Recomenda-se a TRC, preferencialmente com suporte de cardiodesfibrilador multissítio (TRC-D), para reduzir a mortalidade (A), reduzir a internação por insuficiência cardíaca (A), e prevenir a progressão da disfunção miocárdica por meio de remodelamento reverso (A) em portadores de insuficiência cardíaca em classe funcional II, FE  $\leq$  35%, ritmo sinusal, BRE com QRS  $\geq$  150 ms e tratamento medicamentoso otimizado. A TRC-D também é recomendada para pacientes em classe funcional II, FE  $\leq$  35%, ritmo sinusal, BRE com QRS entre 120 ms e 150 ms, e tratamento medicamentoso otimizado (A). Em relação à classe funcional I, a TRC-D pode ser indicada em portadores de cardiopatia isquêmica, FE  $\leq$  30%, ritmo sinusal, BRE com QRS  $\geq$  150 ms, e tratamento medicamentoso otimizado (D).

# QUAL O PAPEL DA ESTIMULAÇÃO CARDÍACA BIFOCAL DIREITA NA TRC?

A ressincronização cardíaca convencional é realizada implantando-se um cabo-eletrodo no ventrículo esquerdo e outro no ventrículo direito. Isso permite uma ressincronização predominantemente no plano horizontal. Entretanto, em determinadas condições pode-se obter uma ressincronização opcional, com um cabo-eletrodo implantado na base do septo interventricular direito, próximo ao feixe de His ou na via de saída do ventrículo direito e outro na ponta do ventrículo direito, constituindo a estimulação cardíaca direita bifocal (TRC direita bifocal), a qual proporciona ressincronização no plano frontal e frequentemente ocasiona estreitamento significativo do QRS (**B**).

A maioria dos estudos de TRC baseia-se na ressincronização convencional; entretanto, desde a década de 1990, diversos trabalhos nacionais e internacionais têm demonstrado o valor da ressincronização bifocal direita.

Atualmente existem mais de 92 estudos demonstrando a utilidade clínica da TRC bifocal direita no tratamento da insuficiência cardíaca, incluindo estudos

prospectivos controlados, estudos randomizados e relatos de caso (B)(C)(D). O primeiro estudo descrevendo e mostrando o benefício desse modo de TRC na insuficiência cardíaca avançada foi publicado em 1999<sup>70</sup>, tendo verificado significativa melhora clínica com redução da classe funcional III e IV para classe funcional II, além de aumento do débito cardíaco e da FE. Esse estudo foi o primeiro a mostrar que a TRC bifocal direita era capaz de reduzir a insuficiência mitral, fato que depois também foi demonstrado na TRC biventricular<sup>71</sup>(B), sendo fundamental no sucesso da TRC.

Em 2001, um estudo prospectivo, controlado, com modo de estimulação randomizado intra paciente, que incluiu 39 casos com cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca avançada, demonstrou grande benefício da TRC bifocal direita em relação à estimulação cardíaca convencional<sup>72</sup>(B). Houve aumento significativo (12%) da FE, diminuição da duração do QRS (51,5 ms), redução da área de refluxo mitral (32,3%) e redução do escore de qualidade de vida (50,4%), todos com  $P < 0,05$ , comparativamente à TRC bifocal direita com a estimulação clássica apical, que simula o BRE.

O *Bifocal Right Ventricular Resynchronization Therapy* (BRIGHT)<sup>73</sup> foi o primeiro estudo randomizado de longo prazo com *crossover* cego, utilizando a TRC bifocal direita em casos com indicação clássica para TRC. Foram incluídos 42 pacientes com insuficiência cardíaca refratária (classe funcional III-IV), FE <

35%, QRS  $\geq$  120 ms e BRE. O objetivo do estudo foi verificar os efeitos na FE, no teste de caminhada de 6 minutos, na classe funcional e no teste de Minnesota de qualidade de vida. Os pacientes foram acompanhados por 6 meses. Apesar da redução significativa da duração do QRS, em decorrência da técnica de implante e da curva de aprendizado esses autores não obtiveram duração média  $<$  150 ms. Entretanto, todos os parâmetros estudados apresentaram melhora significativa. A TRC bifocal direita melhorou a FE de  $26 \pm 12\%$  para  $36 \pm 11\%$  ( $P < 0,0008$ ), a classe funcional diminuiu de  $2,8 \pm 0,4$  para  $2,3 \pm 0,7$  ( $P < 0,007$ ), o teste de caminhada de 6 minutos passou de  $372 \pm 129$  m para  $453 \pm 122$  m ( $P < 0,05$ ), e o teste de Minnesota de qualidade de vida diminuiu de  $33 \pm 20$  para  $24 \pm 21$  ( $P < 0,006$ ). Ao mesmo tempo, no grupo controle não ocorreu nenhuma modificação significativa **(B)**.

Diversos estudos têm demonstrado que a TRC bifocal direita em pacientes com indicação clássica de TRC, com ou sem fibrilação atrial, representa uma alternativa legítima e altamente satisfatória à estimulação biventricular quando existe dificuldade de acesso ou impossibilidade de uso das veias do seio coronário (estenose, obstrução, posição anatômica inadequada, estimulação frênica, limiares altos, etc.)<sup>74-80</sup>**(B)**.

Adicionalmente, a TRC bifocal direita pode ser associada à estimulação biventricular, constituindo a estimulação trifocal em casos de não responsividade

à TRC clássica, conforme demonstrado no estudo randomizado *Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronization Therapy* (TRUST CRT)<sup>81-83</sup>(B).

## Recomendação:

A TRC bifocal direita é uma alternativa endocárdica satisfatória à estimulação biventricular quando existe dificuldade de acesso ou impossibilidade de implante nas veias cardíacas (B). A TRC bifocal direita pode complementar a estimulação biventricular em não respondedores, constituindo a estimulação trifocal (C)(D), pode ser considerada alternativa de *upgrade* por ocasião da troca do gerador em portadores de marcapasso convencional evoluindo com cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca moderada (C)(D), e pode ser considerada estimulação redundante de segurança em pacientes altamente dependentes de estimulação cardíaca artificial (C)(D).

# REFERÊNCIAS

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):399-410.
2. Cleland J, Tageldien A, Khaleva O, Hobson N, Clark AL. Should patients who have persistent severe symptoms receive a left ventricular assist device or cardiac resynchronization therapy as the next step? *Heart Fail Clin*. 2007 Jul;3(3):267-73.
3. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1845-53.

Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2685-94.

4. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; 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 May 20;350(21):2140-50.

5. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22;344(12):873-80.

6. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 15;42(8): 1454-9.

7. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Böcker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group; Guidant Heart Failure Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 17;42(12):2109-16.
8. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; 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 Apr 14;352(15):1539-49.
9. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, Chan YS, Kong SL, Bax JJ. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1580-6.
10. 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 Dec 2;52(23):1834-43.

11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeiffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1329-38.
12. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010 Dec 16;363(25):2385-95.
13. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):1977-2016.
14. Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 26;53(21):1933-43.

15. Martinelli MF, Zimmerman IS, Lorga AM, Vasconcelos JTM. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis. Arq Bras Cardiol. 2007;89(6): e210-e237.

16. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices); American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed

in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 27;51(21):e1-62.

17. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2010 Nov;12(11):1526-36.

18. Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, Pavri BB. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and Contak CD trials. *Heart Rhythm*. 2005 Jun;2(6):611-5.

19. Rickard J, Kumbhani DJ, Gorodeski EZ, Baranowski B, Wazni O, Martin DO, Grimm R, Wilkoff BL. Cardiac resynchronization therapy in non-left bundle branch block morphologies. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010 May;33(5):590-5.

20. Kutiyifa V, Stockburger M, Daubert JP, Holmqvist F, Olshansky B, Schuger C, Klein H, Goldenberg I, Brenyo A, McNitt S, Merkely B, Zareba W, Moss AJ. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Aug;7(4):645-51.
21. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, Ahmed FZ, Mamas MA. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalization in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart.* 2015 Feb 12. pii: heart.jnl-2014-306811.
22. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society

of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013 Aug;15(8):1070-118.

23. Sciaraffia E, Dagues N, Hernandez-Madrid A, Proclemer A, Todd D, Blomström-Lundqvist C. Do cardiologists follow the European guidelines for cardiac pacing and resynchronization therapy? Results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2015 Jan;17(1):148-51.

24. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, Freemantle N, Cleland JG, Tavazzi L, Daubert C; CARE-HF investigators. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jul;11(7):699-705.

25. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: A systematic review. *Heart Rhythm*. 2011;8:1083-7.

26. van Bommel RJ, Ypenburg C, Mollema SA, Borleffs CJ, Delgado V, Bertini M, Marsan NA, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Site of latest activation in patients eligible for cardiac resynchronization therapy: patterns of dyssynchrony among

different QRS configurations and impact of heart failure etiology. *Am Heart J*. 2011 Jun;161(6):1060-6.

27. Varma N. Left ventricular conduction delays and relation to QRS configuration in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2009 Jun 1;103(11):1578-85.

28. Marek JJ, Saba S, Onishi T, Ryo K, Schwartzman D, Adelstein EC, Gorcsan J 3rd. Usefulness of echocardiographically guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy in patients with intermediate QRS width and non-left bundle branch block morphology. *Am J Cardiol*. 2014 Jan 1;113(1):107-16.

29. Chandra R, Zolty R, Palma E. A left hemiblock improves cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with a right bundle branch block. *Clin Cardiol*. 2010 Feb;33(2):89-93.

30. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2012 Feb;163(2):260-7.e3.

31. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 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*. 2013 Jan 22;127(3):e283-352.

32. Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):e240-327.

33. Liang HY, Cheng A, Chang KC, Berger RD, Agarwal K, Eulitt P, Corretti M, Tomaselli G, Calkins H, Kass DA, Abraham TP. Influence of atrial function and mechanical synchrony on LV hemodynamic status in heart failure patients on

resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Jul;4(7):691-8.

34. Boriani G, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Proclemer A, Lonardi G, Iacopino S, Rahue W, Biffi M, DiStefano P, Grammatico A, Santini M; ClinicalService cardiac centres. Incidence and clinical relevance of uncontrolled ventricular rate during atrial fibrillation in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2011 Aug;13(8):868-76.

35. Kaszala K, Ellenbogen KA. Role of cardiac resynchronization therapy and atrioventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2011 Oct;32(19):2344-6.

36. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2011 Oct;32(19):2420-9.

37. Dong K, Shen WK, Powell BD, Dong YX, Rea RF, Friedman PA, Hodge DO, Wiste HJ, Webster T, Hayes DL, Cha YM. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2010 Sep;7(9):1240-5.

38. Brignole M, Botto GL, Mont L, Oddone D, Iacopino S, De Marchi G, Campoli M, Sebastiani V, Vincenti A, Garcia Medina D, Osca Asensi J, Mocini A, Grovale N, De Santo T, Menozzi C. Predictors of clinical efficacy of 'Ablate and Pace'

therapy in patients with permanent atrial fibrillation. *Heart*. 2012 Feb;98(4):297-302.

39. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011 Jul;8(7):1088-94.

40. Yin J, Hu H, Wang Y, Xue M, Li X, Cheng W, Li X, Yan S. Effects of atrioventricular nodal ablation on permanent atrial fibrillation patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2014 Nov;37(11):707-15.

41. Wein S, Voskoboinik A, Wein L, Billah B, Krum H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York heart association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail*. 2010 May;16(5):432-8. Epub 2010 Feb 11.

42. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA; PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Nov;16(11):1160-5.

43. Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y, Blanc JJ. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right

ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace*. 2004;6:438-43.

44. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, Krahn AD, Simpson CS, Thibault B, Basta M, Philippon F, Dorian P, Nair GM, Sivakumaran S, Yetisir E, Wells GA, Tang AS; RAFT Investigators. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2012 Sep 1;5(5):566-70.

45. Ferreira AM, Adragão P, Cavaco DM, Candeias R, Morgado FB, Santos KR, Santos E, Silva JA. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace*. 2008 Jul;10(7):809-15.

46. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, Curnis A, Vogt J, Klersy C; Multicentre Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008 Jul;29(13):1644-52.

47. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 21;59(8):719-26.

48. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:111-8.

49. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008 May 20;117(20):2608-16.

50. Van Veldhuisen DJ, Maass AH, Priori SG, Stolt P, van Gelder IC, Dickstein K, Swedberg K. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1143-51.

51. Chen S, Yin Y, Krucoff MW. Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Europace*. 2012 Nov;14(11):1602-7.

52. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Tavazzi L; CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(15):1827-34.

53. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, Foster E, Goldberger JJ, Santucci P, Shinn T, Solomon S, Steinberg JS, Wilber D, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Klein H; MADIT-CRT Executive Committee. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011 Oct 4;124(14):1527-36.

54. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, Borleffs CJ, Marsan NA, Arnold CT, Nucifora G, van de Veire NR, Ypenburg C, Boersma E, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2011 Jan 4; 123(1):70-8.

55. Saxon LA, Olshansky B, Volosin K, Steinberg JS, Lee BK, Tomassoni G, Guarnieri T, Rao A, Yong P, Galle E, Leigh J, Ecklund F, Bristow MR. Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Jul;20(7):764-8.

56. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, Barsheshet A, Cannom D, Goldenberg I, McNitt S, Daubert JP, Zareba W, Moss AJ. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011 Mar 22; 123(11):1159-66.

57. Ailawadi G, Lapar DJ, Swenson BR, Maxwell CD, Girotti ME, Bergin JD, Kern JA, Dimarco JP, Mahapatra S. Surgically placed left ventricular leads provide similar outcomes to percutaneous leads in patients with failed coronary sinus lead placement. *Heart Rhythm*. 2010 May; 7(5):619-25.

58. Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starling RC, Wilkoff BL, Tang WH. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 3;53(9):765-73.

59. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK, Anand I, Singh S, Steinberg JS, Jaski B, DeMarco T, Mann D, Yong P, Galle E, Ecklund F, Bristow M. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):204-12.

60. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. 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;27:1928-32.

61. Yao GL, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*. 2007;28:42-51.

62. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater M, Senges J, Schneider S, Saggau W, Weisse U, Seidl K. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation*. 2007 May 15;115(19):2474-80.

63. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeiffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1694-701.

64. Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V, Ziegelmann PK, Beck-da-Silva L, Rohde LE. Mortality reduction of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in heart failure: an updated meta-analysis. Does recent evidence change the standard of care? *J Card Fail*. 2011 Oct;17(10):860-6.

65. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JG. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction -- a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006 Jun;8(4):433-40. Epub 2006 Feb 28.

66. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Török T, Linde C; REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac

resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 10;54(20):1837-46.

67. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2011 Mar 15;154(6):401-12.

68. Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 23;58(9):935-41.

69. Pachón Mateos JC, Albornoz RN, Pachón Mateos EI, Gimenez VM, Pachón MZ, Santos Filho ER, Medeiros P, Silva MA, Paulista PP, Sousa JE, Jatene AD. Right ventricular bifocal stimulation in the treatment of dilated cardiomyopathy with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 1999 Dec;73(6):485-98.

70. Barold SS, Ovsyshcher IE. Pacemaker-induced mitral regurgitation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005 May;28(5): 357-60.

71. Pachón JC, Pachón EI, Albornoz RN, Pachón JC, Kormann DS, Gimenes VM, Medeiros PT, Silva MA, Sousa JE, Paulista PP, Souza LC, Jatene AD. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001

Sep;24(9 Pt 1):1369-76.

72. Res JC, Bokern MJ, de Cock CC, van Loenhout T, Bronzwaer PN, Spierenburg HA; BRIGHT Investigators. The BRIGHT study: Bifocal right ventricular resynchronization therapy: A randomized study. *Europace*. 2007;9:857-61.

73. Sideris S, Aggeli C, Poulidakis E, Gatzoulis K, Vlaseros I, Avgeropoulou K, Felekos I, Sotiropoulos I, Stefanadis C, Kallikazaros I. Bifocal right ventricular pacing: an alternative way to achieve resynchronization when left ventricular lead insertion is unsuccessful. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012 Oct;35(1):85-91.

74. Malinowski K, Jacob H. Clinical benefit of biventricular and bifocal right ventricular pacing in heart failure patients, with or without atrial fibrillation. *Progress in Bio-Medical Research*. 2003;8(4):206-10.

75. Saeed D, Wafi N, Hawas J, Al-Hamdi A, Marif D. The efficacy of bifocal right ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *European Scientific Journal*. 2013 Aug;9(24):262-76.

76. Lane RE, Mayet J, Peters NS, Davies DW, Chow AW. Comparison of temporary bifocal right ventricular pacing and biventricular pacing for heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Heart*. 2008 Jan;94(1):53-8.

77. Coppola G, Visconti CL, Casalicchio C, Licata P, Corrado E, Ciaramitaro G, Navarra E, Fattouch K, Assennato P, Novo S. Bifocal stimulation in patient with congenitally corrected transposition of great vessels. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012 Oct;35(10):e296-8.

78. Chudzik M, Piestrzeniewicz K, Klimczak A, Gawłowska J, Oszczygiel A, Wranicz JK, Bartczak K. Bifocal pacing in the right ventricle: an alternative to resynchronization when left ventricular access is not possible in end-stage heart failure patients. *Cardiol J.* 2010;17(1):35-41.

79. Vlay SC, Kort S. Biventricular pacing using dual-site right ventricular stimulation: is it placebo effect? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 Jul;29(7):779-83.

80. Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, Pruszkowska-Skrzep P, Mazurek M, Jędrzejczyk-Patej E, Woźniak A, Pluta S, Głowacki J, Kalarus Z. Implantation feasibility, procedure-related adverse events and lead performance during 1-year follow-up in patients undergoing triple-site cardiac resynchronization therapy: a substudy of TRUST CRT randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Nov;23(11):1228-36.

81. Lenarczyk R, Kowalski O, Kukulski T, Szulik M, Pruszkowska-Skrzep P, Zielinska T, Kowalczyk J, Pluta S, Duszanska A, Sredniawa B, Musialik-Lydk A, Kalarus Z. Triple-site biventricular pacing in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: a feasibility study. *Europace.* 2007 Sep;9(9):762-7.

Epub 2007 Jul 13.

82. Yamasaki H, Seo Y, Tada H, Sekiguchi Y, Arimoto T, Igarashi M, Kuroki K, Machino T, Yoshida K, Murakoshi N, Ishizu T, Aonuma K. Clinical and procedural characteristics of acute hemodynamic responders undergoing triple- site ventricular pacing for advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2011 Nov 1;108(9):1297-304.