

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação, manejo e desfechos de pacientes pouco responsivos à terapia com dispositivos de ressincronização cardíaca



Niraj Varma, MD, PhD,^a John Boehmer, MD,^b Kartikeya Bhargava, MD,^c Dale Yoo, MD,^d Fabio Leonelli, MD,^e Mariarosa Costanzo, MD,^f Anil Saxena, MD,^g Lixian Sun, MS,^h Michael R. Gold, MD, PhD,ⁱ Jagmeet Singh, MD,^j John Gill, PhD,^h Angelo Auricchio, MD, PhD^k

RESUMO

CONTEXTO A “não resposta” à terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é reconhecida, mas as definições aplicadas na prática, os tratamentos e suas consequências são pouco conhecidos.

OBJETIVOS Os autores buscaram avaliar a não resposta no registro prospectivo e internacional denominado ADVANCE CRT (*Advance Cardiac Resynchronization Therapy Registry/Registro Avançado da Terapia de Ressincronização Cardíaca*).

MÉTODOS A resposta de cada indivíduo foi avaliada aos 6 meses após a implantação utilizando definições específicas de cada centro e comparada ao escore clínico composto (ECC), obtido de forma independente. Os tratamentos e as hospitalizações foram monitorados durante os 6 meses seguintes.

RESULTADOS Dos 1.524 indivíduos recrutados nos 69 centros (68 ± 12 anos de idade, 32% do sexo feminino, presença de doença isquêmica em 39%), 74,3% receberam TRC com defibrilador, utilizando principalmente derivações do VE quadripolares (75%) implantadas lateralmente (78%). Indicações para TRC foram mais amplas do que nos ensaios clínicos anteriores. Entre os 1.327 indivíduos avaliáveis, 20,0% foram definidos pelo centro como não responsivos (maior idade, comorbidades, cardiomiopatia isquêmica, bloqueio do ramo esquerdo, e menor percentual de estimulação para TRC em comparação aos responsivos). As definições dos centros utilizaram principalmente critérios clínicos (raramente ecocardiografia) e subestimaram os pacientes não responsivos em 35% comparadas ao ECC (sensibilidade de 58% vs. ECC). De forma geral, um maior número de indivíduos definidos pelo centro como não responsivos receberam tratamento (55,9% vs. 38,3% de responsivos; $p < 0,001$) utilizando alterações nos medicamentos e educação sobre insuficiência cardíaca, mas a programação do dispositivo foi menos frequente. A intensificação de avaliações presenciais/remotas e o envolvimento de especialistas em insuficiência cardíaca permaneceram mínimos. Vale destacar que 44% dos indivíduos definidos como não responsivos pelo centro não receberam intervenção adicional. A frequência e a duração das hospitalizações, além da mortalidade, entre indivíduos definidos como não responsivos foram significativamente mais elevadas do que entre os responsivos.

CONCLUSÕES Uma alta incidência de não responsivos à TRC persiste, apesar da boa seleção de pacientes e do bom posicionamento da derivação do VE, mas os métodos de identificações dos centros apresentaram sensibilidade moderada. Após o diagnóstico, os não responsivos são, na maioria das vezes, tratados de forma passiva, sem atendimento especializado, com desfechos ruins. O ADVANCE CRT revela um grupo vulnerável de pacientes com insuficiência cardíaca. [Advance Cardiac Resynchronization Therapy Registry (ADVANCE CRT); NCT01805154] (J Am Coll Cardiol 2019;74:2588-603) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aCleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EUA; ^bPenn State Hershey Heart and Vascular Institute, Hershey, Pennsylvania, EUA; ^cMedanta-The Medicity Hospital, Gurgaon, Índia; ^dNorth Texas Heart Center, McKinney, Texas, EUA; ^eU.S. Department of Veterans Affairs, Tampa, Flórida, EUA; ^fAdvocate Heart Institute, Naperville, Illinois, EUA; ^gEscorts Heart Institute and Research Center, New Delhi, Índia, EUA; ^hAbbott, Sylmar, California, EUA; ⁱMedical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, EUA; ^jMassachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, EUA; ^kCardiocentro Ticino, Lugano, Suíça. Este registro foi financiado pela Abbott. O Dr. Varma recebeu pagamentos por consultoria/honorários das empresas St. Jude Medical, Boston Scientific, Biotronik e Medtronic. O Dr. Boehmer recebeu pagamentos por consultoria/honorários das empresas Boston Scientific, Abbott e Medtronic; e recebeu subsídios de pesquisa da Abbott. A Dra. Costanzo foi consultora das empresas Abbott, Medtronic e Boston Scientific; e recebeu subsídios institucionais de pesquisa da Abbott. A Sra. Sun é funcionária da Abbott/St. Jude Medical. O Dr. Gold foi consultor da e/ou recebeu subsídios das empresas St. Jude Medical, EBR, Medtronic e BSC. O Dr. Singh foi consultor das empresas Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, Abbott, Microport, EBR, Respicardia, Impulse Dynamics, BackBeat Inc. e Toray Inc. O Dr. Gill é funcionário da Abbott/St. Jude Medical. O Dr. Auricchio recebeu honorários de palestra e/ou detém propriedade intelectual com as empresas Abbott, Biosense Webster, Boston Scientific, Medtronic, Microport-CRM, Philips e Daiichi-Sankyo. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

BIV = estimulação biventricular
BRE = bloqueio do ramo esquerdo
ECC = escore clínico composto
FA = fibrilação atrial
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
MLWHFQ = Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
NYHA = New York Heart Association
TRC = terapia de ressincronização cardíaca
VE = ventrículo esquerdo

A "não resposta" — a ausência de melhora — à terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é relatada em 30% a 50% dos pacientes (1). A variação é parcialmente devida ao leque de definições aplicadas em diferentes estudos, passando de hemodinâmica aguda, efeitos clínicos e remodelação estrutural até mortalidade (2). Algumas características basais comuns dos pacientes surgem como fatores de risco para não resposta, tais como doença isquêmica, bloqueio do ramo esquerdo (BRE), morfologia do QRS e posição da derivação apical (3). Os desfechos da TRC poderiam ser melhorados utilizando uma terapêutica clínica de otimização da TRC multidisciplinar e orientada por protocolos como parte

de um programa de manejo da insuficiência cardíaca (4,5). Entretanto, em contraste aos pacientes com insuficiência cardíaca em geral, a história natural dos indivíduos não responsivos à TRC, as estratégias de tratamento utilizadas e seus efeitos associados raramente têm sido investigados. Esses aspectos não foram relatados em ensaios clínicos randomizados controlados nem em grandes registros nacionais, tais como o U.S. NCDR (Registro Nacional de Dados Cardiovasculares, EUA) (6), ou em estudos internacionais, como as pesquisas sobre TRC realizadas pela *European Society of Cardiology* (7). Os dados disponíveis indicam que os pacientes não responsivos podem ser um grupo com insuficiência cardíaca de particular alto risco, com sobrevida <50% em 5 anos (8,9).

O registro de insuficiência cardíaca internacional, prospectivo e multicêntrico denominado ADVANCE CRT (*Advance Cardiac Resynchronization Therapy Registry/Registro Avançado da Terapia de Ressincronização Cardíaca*) foi concebido para identificar e caracterizar os pacientes não responsivos à TRC na prática clínica. Em particular, o registro objetivou entender os métodos de diagnóstico dos não responsivos em cada centro, o manejo clínico posterior desses pacientes e os desfechos subsequentes. Por fim, o registro buscou comparar a precisão diagnóstica e as implicações para os desfechos (óbitos e hospitalizações) das avaliações da TRC realizadas nos centros em relação a um método de avaliação de resposta mais estruturado e objetivo.

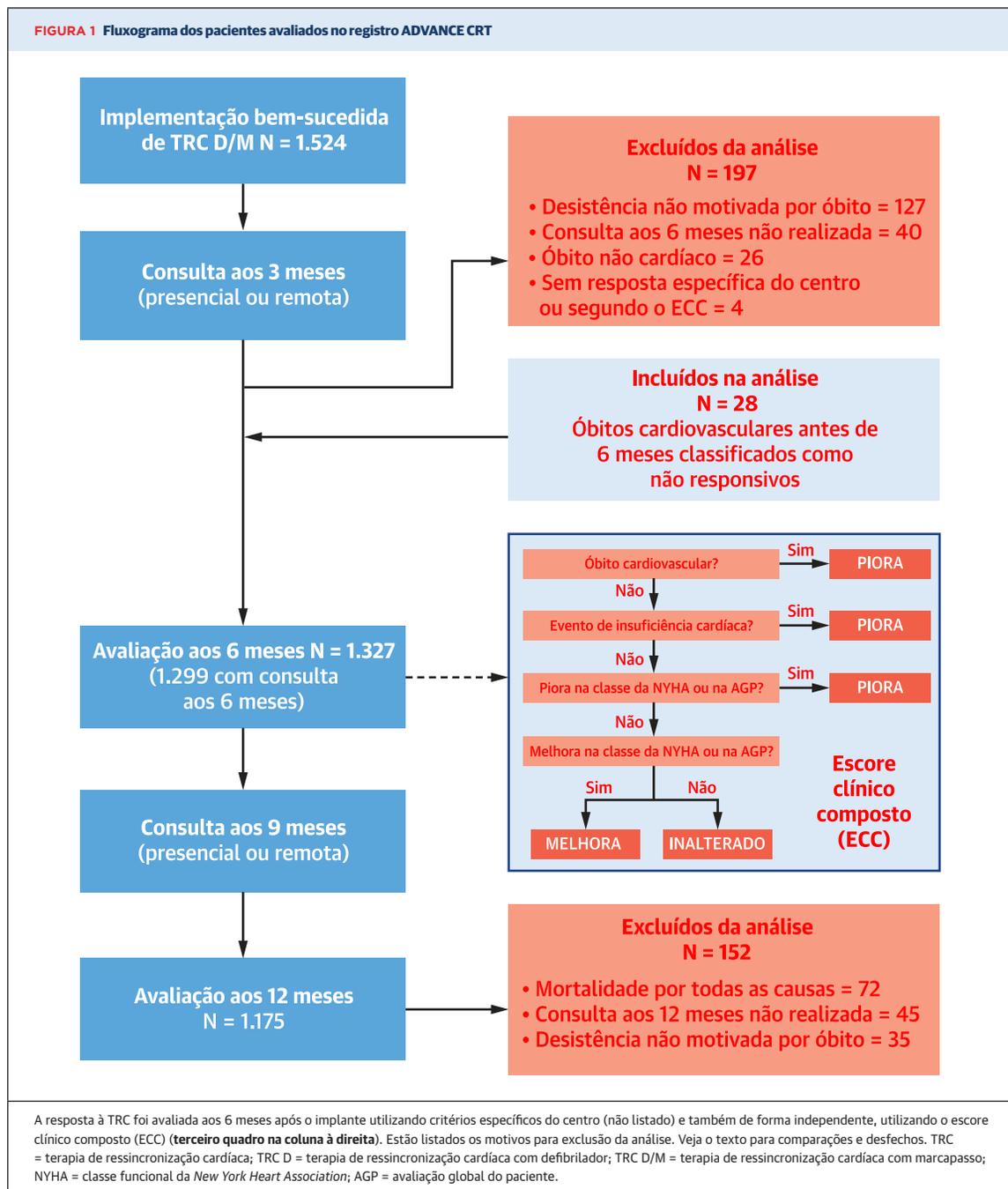
MÉTODOS

O registro ADVANCE CRT (NCT01805154) objetivou recrutar 1.500 indivíduos submetidos a TRC para obter aproximadamente 500 não responsivos à TRC, presumindo uma taxa geral de não resposta de 30% (1,2). Um comitê diretor, com participação do patrocinador, foi responsável pelo delineamento e pela realização do registro, e também pelo relato dos achados. O registro foi aprovado pelo conselho de revisão institucional

de cada centro participante, e todos os participantes deram consentimento informado por escrito antes do recrutamento. Os critérios de exclusão foram colocação anterior de derivação no VE, transplante cardíaco planejado dentro de 12 meses após o recrutamento, idade <18 anos, gravidez ou planos de engravidar durante o registro, participação em um estudo com um braço de tratamento ativo no momento do recrutamento ou expectativa de vida <6 meses.

Os centros recrutaram pacientes elegíveis até 30 dias após a implantação bem sucedida de qualquer marca-passo Abbott para TRC aprovado para comercialização ou de desfibrilador para TRC com derivações quadripolares do VE [localização relatada com um diagrama pré-elaborado (10)]. A programação do dispositivo incluiu um dos seguintes modos na configuração da TRC: DDD, DDDR, DDI, DDIR, VVI e VVIR com atrasos atriais e ventriculares associados, a critério do investigador. Para indivíduos com fibrilação atrial (FA) persistente ou crônica, os investigadores podiam programar os modos de estimulação DDI, DDIR, VVI e VVIR. Os diagnósticos do dispositivo coletados incluíam percentual de estimulação BiV, estimulação atrial, carga de FA e arritmia atrial e ventricular. A utilização de monitoramento remoto (Merlin Patient Care Network, Abbott, Sylmar, Califórnia, EUA) era opcional, mas incentivada.

Após o recrutamento, os centros passaram a registrar sistematicamente as informações demográficas basais dos pacientes, características clínicas (incluindo comorbidades), regimes médicos e medicamentos antiarrítmicos orientados por diretrizes e detalhes da implantação do sistema. Os centros acompanharam todos os pacientes a cada 3 meses por 1 ano, avaliando-se o *status* da resposta à TRC uma vez na consulta aos 6 meses (Figura 1). O protocolo determinava consultas presenciais aos 6 e aos 12 meses, mas outras avaliações poderiam ser realizadas remotamente (por exemplo, por telefone com ou sem consulta ao dispositivo). A cada consulta presencial de seguimento, os indivíduos foram submetidos a exame clínico e consulta ao dispositivo. Os centros avaliaram a programação do dispositivo e o diagnóstico, o manejo clínico do indivíduo, a utilização dos serviços de saúde e a resposta aos ajustes na terapia (intervenções ou tratamento farmacológico). Os centros relataram a reotimização do dispositivo ou alterações na configuração da estimulação, revisão ou troca de derivação, tratamento para melhorar o percentual de estimulação BiV, alterações nos medicamentos, educação sobre insuficiência cardíaca e tratamento de comorbidades. O registro avaliou a resposta ao ajuste na terapia com mudanças na qualidade de vida, mensurada pelo *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* (MLWHFQ), administrado no início e aos 6 e 12 meses. A especialidade dos clínicos (por exemplo,



insuficiência cardíaca, eletrofisiologia, cardiologia) que trataram e prestaram assistência foi conciliada com os tipos de assistência prestada e com a resposta dos indivíduos. Os centros coletaram sistematicamente os dados mencionados acima em cada consulta de seguimento até a conclusão do registro, o óbito do indivíduo ou sua desistência. Durante o seguimento, quando realizadas, as consultas incluíram a coleta de informações sobre medicamentos, eventos cardíacos,

utilização dos serviços de saúde e avaliação global do paciente. Se o seguimento remoto levar os indivíduos a realizarem testes adicionais ou uma consulta presencial imprevista, os centros coletaram o motivo para o exame ou a consulta adicional. Os centros relataram todas as hospitalizações, consultas em salas de urgência e emergência, óbito ou outros eventos ocorridos no período entre as consultas. A equipe de pesquisa dos centros coletava os dados dos participantes e os transmitia

TABELA 1 Critérios utilizados na avaliação específica da resposta em cada centro

	Responsivos (n = 1.061)	Não responsivos (n = 238 [*])	Valor de p
Métodos utilizados no centro			<0,001
EC isolada	280/1.054 (26,6)	75/237 [*] (31,6)	
ACF isolada	183/1.054 (17,4)	37/237 (15,6)	
ACF + EC	214/1.054 (20,3)	71/237 (30,0)	
Ecografia isolada	48/1.054 (4,6)	12/237 (5,1)	
Ecografia + EC	22/1.054 (2,1)	7/237 (3,0)	
Ecografia + ACF	122/1.054 (11,6)	11/237 (4,6)	
Ecografia + ACF + EC	185/1.054 (17,6)	24/237 (10,1)	
Número de métodos utilizados			0,019
1	511/1.054 (48,5)	124/237 (52,3)	
2	358/1.054 (34,0)	89/237 (37,6)	
3	185/1.054 (17,6)	24/237 (10,1)	
Remodelação em ecocardiografia			<0,001
Não	677/1.054 (64,2)	183/237 (77,2)	
Sim	377/1.054 (35,8)	54/237 (22,8)	
ACF			0,059
Não	350/1.054 (33,2)	94/237 (39,7)	
Sim	704/1.054 (66,8)	143/237 (60,3)	
Avaliação de EC			0,015
Não	353/1.054 (33,5)	60/237 (25,3)	
Sim	701/1.054 (66,5)	177/237 (74,7)	

Os valores são descritos por n/N (%). Os valores de p baseiam-se no teste qui-quadrado de Pearson.
^{*} Os 28 indivíduos que faleceram de causas cardiovasculares antes dos 6 meses de seguimento não estão incluídos nessa análise; eles foram classificados pelos centros, por padrão, como não responsivos.
[†] O número de indivíduos representado no denominador de cada categoria pode ser menor que o da população geral devido à falta de dados na respectiva categoria.
ACF = avaliação clínica funcional; EC = eventos clínicos; ECC = escore clínico composto.

para um banco de dados central assim que as consultas eram concluídas utilizando um sistema de formulários de caso disponível na internet.

ANÁLISE DO STATUS DA RESPOSTA. Avaliamos as características basais dos participantes em geral e quaisquer diferenças entre os que posteriormente responderam ou não ao tratamento. A consulta aos 6 meses foi fundamental para abordar os objetivos do registro, porque a resposta à TRC foi determinada nessa consulta. Portanto, a análise do registro excluiu participantes que desistiram antes da consulta aos 6 meses por motivos que não um evento de insuficiência cardíaca ou óbito cardiovascular ou não concluíram a consulta aos 6 meses, ou quando faltaram dados relevantes aos 6 meses.

A resposta de cada indivíduo à TRC foi determinada utilizando duas medidas diferentes. Primeiramente, obtivemos o escore clínico composto (ECC) objetivo a partir das informações coletadas nos centros e registradas nos bancos de dados (a equipe do estudo não avaliou o ECC diretamente, mas coletou os dados utilizados no ECC como determinado pelo protocolo do estudo). O ECC é um padrão consagrado para a avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca que inclui medidas subjetivas da classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) e da avaliação global do paciente combinadas com medidas objetivas de

eventos de insuficiência cardíaca e óbito cardiovascular que preenchiam critérios predefinidos, e foi utilizado anteriormente como desfecho primário em estudos fundamentais sobre TRC (11,12). Um evento de insuficiência cardíaca foi definido como uma hospitalização por insuficiência cardíaca com duração ≥ 24 h, ou qualquer tratamento hospitalar ou ambulatorial que demandasse a administração intravenosa de diuréticos, inotrópicos e/ou vasodilatadores. Óbito cardiovascular foi definido como morte súbita cardíaca; óbito por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, tromboembolismo periférico ou acidente vascular cerebral; ou óbito causado por um procedimento vascular ou outro evento cardiovascular importante. Os indivíduos que foram classificados como apresentando melhora em comparação ao seu *status* no recrutamento foram considerados responsivos segundo o ECC, e o restante foi considerado não responsivo segundo o ECC. Em segundo lugar, a equipe de pesquisa dos centros avaliou a resposta de cada paciente de acordo com os critérios utilizados no centro durante o atendimento clínico de rotina (específicos do centro), tais como de remodelação do VE baseados em ecocardiograma, avaliações funcionais (teste de caminhada de 6 minutos, classe funcional da NYHA, qualidade de vida) ou eventos clínicos relacionados a insuficiência cardíaca. Permitiu-se que cada centro utilizasse seu(s) método(s) de preferência para determinar a resposta ou não resposta à TRC. Ou seja, o protocolo do registro não estabeleceu critérios predefinidos (algoritmo/ponto de corte), sejam isolados ou combinados. Esses métodos foram registrados.

Para entender o manejo dos pacientes não responsivos à TRC após o diagnóstico realizado no centro, comparamos o manejo realizado pelos centros e a evolução do paciente durante os 6 a 12 meses seguintes com relação a seguimento, especialidade, qualidade de vida (MLWHFQ), hospitalizações (incluindo as relacionadas à insuficiência cardíaca) e mortalidade. Finalmente, comparamos as definições de não resposta utilizadas pelo centro com aquelas baseadas no ECC para análise da concordância e das implicações para hospitalizações e sobrevida subsequentes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As análises se basearam na população por tratamento, incluindo todos os indivíduos que tiveram o dispositivo implantado. Todos os dados estratificados por responsivo e não responsivo utilizaram a classificação de resposta específica de cada centro. As variáveis contínuas foram resumidas utilizando média \pm DP ou mediana, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram resumidas utilizando contagens e percentuais. As comparações entre grupos foram realizadas utilizando o teste qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste de soma de postos de

TABELA 2 Características demográficas e basais			
	* Definidos pelo centro como responsivos (n = 1.061)	* Definidos pelo centro como não responsivos (n = 266)	Valor de p
Idade, anos			0,004
Média ± DP (N)	67,5 ± 11,4 (1.061)	69,6 ± 12,0 (266)	
(Mín; mediana; máx)	(23,0; 69,0; 95,0)	(24,0; 71,0; 93,0)	
IMC, kg/m²			0,639
Média ± DP (N)	28,7 ± 7,0 (1.059)	28,2 ± 6,2 (266)	
(Mín; mediana; máx)	(16,3; 27,8; 83,8)	(15,2; 27,4; 57,3)	
Fração de ejeção, %			0,032
Média ± DP (N)	29,1 ± 11,4 (1.060)	30,6 ± 11,3 (265)	
(Mín; mediana; máx)	(5,0; 27,0; 73,0)	(10,0; 30,0; 70,0)	
Sexo			0,427
Feminino	342/1.061 (32,2)	79/266 (29,7)	
Masculino	719/1.061 (67,8)	187/266 (70,3)	
Raça			0,002
Índio ou nativo do Alasca	4/1.009 (0,4)	2/243 (0,8)	
Asiático	250/1.009 (24,8)	40/243 (16,5)	
Negro ou afrodescendente	55/1.009 (5,5)	14/243 (5,8)	
Hispânico ou latino	86/1.009 (8,5)	8/243 (3,3)	
Branco ou caucasiano	599/1.009 (59,4)	175/243 (72,0)	
Outro	15/1.009 (1,5)	4/243 (1,6)	
Classe funcional da NYHA			0,066
I	31/1.060 (2,9)	9/265 (3,4)	
II	229/1.060 (21,6)	74/265 (27,9)	
III	714/1.060 (67,4)	169/265 (63,8)	
VI	86/1.060 (8,1)	13/265 (4,9)	
Classes funcionais da NYHA combinadas			0,024
I ou II	260/1.060 (24,5)	83/265 (31,3)	
III ou IV	800/1.060 (75,5)	182/265 (68,7)	
Tipo de cardiomiopatia			0,003
Isquêmica	386/1.060 (36,4)	124/266 (46,6)	
Não isquêmica	520/1.060 (49,1)	101/266 (38,0)	
Nenhuma	154/1.060 (14,5)	41/266 (15,4)	
Medicamentos			
ECA	592/1.060 (55,8)	142/264 (53,8)	0,547
BRAs	311/1.060 (29,3)	78/264 (29,5)	0,948
Betabloqueadores	919/1.060 (86,7)	227/264 (86,0)	0,761
Bloqueador de canal de cálcio	176/1.060 (16,6)	50/264 (18,9)	0,367
Glicosídeos cardíacos (digitálicos)	246/1.060 (23,2)	65/264 (24,6)	0,628
Diuréticos	820/1.060 (77,4)	219/264 (83,0)	0,048
Inotrópicos	77/1.060 (7,3)	30/264 (11,4)	0,029
Nitratos	228/1.060 (21,5)	84/264 (31,8)	<0,001
Antiarrítmicos	292/1.060 (27,5)	88/264 (33,3)	0,063
Vasodilatadores	130/1.060 (12,3)	40/264 (15,2)	0,210
Duração do QRS no ECG			
Duração do QRS >150 ms	541/982 (55,1)	124/256 (48,4)	0,057
Duração do QRS ≥120 ms	843/982 (85,8)	220/256 (85,9)	0,970
Duração do QRS <120 ms	139/982 (14,2)	36/256 (14,1)	0,970
Localização da derivação do VE			0,150
Lateral/posterolateral	803/1.048 (76,6)	214/265 (80,8)	
Outra localização no VE	245/1.048 (23,4)	51/265 (19,2)	
Tipo de TRC			0,772
TRC-D	791/1.061 (74,6)	196/266 (73,7)	
TRC-M	270/1.061 (25,4)	70/266 (26,3)	
BRE			0,008
Sim	549/1.056 (52,0)	113/264 (42,8)	
Histórico de FA			0,002
Sim	385/1.060 (36,3)	124/266 (46,6)	

Continua na próxima página

TABELA 2 Continuação			
	* Definidos pelo centro como responsivos (n = 1.061)	* Definidos pelo centro como não responsivos (n = 266)	Valor de p
Comorbidades			
Hipertensão	774/1.060 (73,0)	199/266 (74,8)	0,554
Hiperlipidemia	580/1.060 (54,7)	152/266 (57,1)	0,477
Diabetes	396/1.060 (37,4)	98/266 (36,8)	0,876
Insuficiência renal	157/1.060 (14,8)	50/266 (18,8)	0,109
Recebe diálise	10/157 (6,4)	2/50 (4,0)	0,532
Nº de outras comorbidades:			<0,001
Nº de outras comorbidades: 0-1	757/1.060 (71,4)	155/266 (58,3)	
Nº de outras comorbidades: 2-3	250/1.060 (23,6)	83/266 (31,2)	
Nº de outras comorbidades: ≥4	53/1.060 (5,0)	28/266 (10,5)	
Configuração final da derivação do VE			
Bipolar	249/1.050 (23,7)	66/264 (25,0)	0,589
Quadripolar	785/1.050 (74,8)	196/264 (74,2)	
Unipolar	16/1.050 (1,5)	2/264 (0,8)	
Estimulação BiV			
Estimulação ≥98%	530/955 (55,5)	80/209 (38,3)	<0,001
Média ± DP (N)	92,4 ± 13,9 (955)	86,9 ± 19,8 (209)	<0,001
(Mín; mediana; máx)	(0,9; 98,0; 100,0)	(0,9; 96,0; 99,1)	
Escore do questionário <i>Minnesota Living with Heart Failure</i>			
Média ± DP (N)	38,3 ± 25,0 (883)	39,7 ± 24,7 (216)	0,410
(Mín; mediana; máx)	(0,0; 36,0; 105,0)	(0,0; 38,0; 94,0)	
Os valores são descritos como n/N (%), salvo indicação contrária. O valor de p para variáveis contínuas baseia-se no teste da soma de postos de Wilcoxon, e valor de p para variáveis categóricas baseia-se no teste qui-quadrado de Pearson * O número de indivíduos representado no denominador de cada categoria pode ser menor que o da população geral devido à falta de dados na respectiva categoria. BiV = biventricular; BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina; BRE = bloqueio do ramo esquerdo; ECA = enzima conversora da angiotensina; FA = fibrilação atrial; IMC = índice de massa corporal; máx = máximo; mín = mínimo; NYHA = <i>New York Heart Association</i> ; TRC = terapia de ressincronização cardíaca; TRC-D = terapia de ressincronização cardíaca com desfibrilador; TRC-M = terapia de ressincronização cardíaca com marcapasso; VE = ventrículo esquerdo.			

Wilcoxon para variáveis contínuas. Os dados de tempo-para-evento foram analisados utilizando o método de Kaplan-Meier. A probabilidade cumulativa de eventos foi analisada utilizando o método de Kaplan-Meier. O teste de *log-rank* foi utilizado para comparar a probabilidade cumulativa de curvas de eventos entre os grupos. Todas as análises foram realizadas utilizando o *software* SAS 9.4 (SAS, Cary, Carolina do Norte, EUA).

RESULTADOS

DADOS DEMOGRÁFICOS E RESPONSABILIDADE DOS PARTICIPANTES. O registro recrutou 1.524 indivíduos que receberam dispositivos de TRC entre janeiro de 2013 e novembro de 2015 em 69 centros de todo o mundo (Figura 1, Apêndice On-line). Suas características basais foram as seguintes: idade $67,9 \pm 11,5$ anos; 68,5% do sexo masculino; 67,9% com classe funcional III de insuficiência cardíaca, segundo a classificação da NYHA; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $29,2 \pm 11,2\%$; escore MLWHFQ $39,4 \pm 25,1$ pontos; e presença de cardiomiopatia isquêmica em 39,3%. A duração do QRS foi ≥ 120 ms em 85,8% dos participantes, e 49,2% apresentaram bloqueio do ramo esquerdo (BRE), mas 14,2% tinham duração basal de QRS estreito de <120 ms [isto é, preenchem os critérios do estudo PAVE (*Post AV Nodal Ablation*

Evaluation/Avaliação Pós-Ablação Nodal AV) ou do estudo BLOCK HF (*Biventricular Versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients With Atrioventricular Block/Estimulação Biventricular Versus Direita em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Bloqueio Atrioventricular*) (13,14)]. Mais comumente, foi implantada uma plataforma de desfibrilador (74,3%), com a derivação do VE posicionada de forma lateral ou posterolateral (77,6%), utilizando um eletrodo quadripolar em 75,1%. Comorbidades comuns entre os participantes foram hipertensão (73,8%) e hiperlipidemia (55,2%), com diabetes melito em 37,9% dos participantes e FA em 38,4%. Um terço dos participantes incluídos tinham ≥ 2 comorbidades, e 16,5% apresentavam insuficiência renal. De forma geral, 86,2% dos participantes incluídos estavam recebendo terapia médica orientada por diretrizes (TMOD), definida como a combinação de um betabloqueador e um inibidor da enzima conversora da angiotensina ou um bloqueador dos receptores de angiotensina. De forma geral, o percentual de estimulação BiV ao longo da vida foi $91,4 \pm 15,2\%$, e 52,4% dos participantes receberam estimulação BiV $\geq 98\%$. A taxa de mortalidade por todas as causas para a coorte foi de 7,2% aos 12 meses, de acordo com as estimativas de Kaplan-Meier, e a taxa de hospitalizações por todas as causas foi de 0,7278 por paciente-ano (1.014 de 1.393,23) ao longo de um período de 12 meses.

Entre o implante e a avaliação aos 6 meses, 197 indivíduos foram excluídos da análise primária: 127 desistiram ou foram perdidos durante o seguimento, 26 faleceram de causas não cardíacas, 40 não tiveram uma consulta aos 6 meses e 4 não tiveram a resposta à TRC avaliada. [Os dados demográficos basais desses 197 indivíduos foram comparados aos do restante da população (n = 1.327) na Tabela On-line 1]. Portanto, na consulta aos 6 meses, dados avaliáveis estavam disponíveis em 87,1% (1.327 de 1.524) dos indivíduos e, na consulta aos 12 meses, em 77,1% (1.175 de 1.524).

AValiação DA RESPOSTA AOS 6 MESES ESPECÍFICA DE CADA CENTRO. Aos 6 meses após o implante, 69 centros avaliaram a resposta à TRC. Um total de 28 dos 1.327 indivíduos faleceram de causas cardíacas nesse período e, por padrão, foram classificados como não responsivos. Os outros 1.299 dos 1.327 pacientes foram avaliados clinicamente com relação ao *status* da resposta. Utilizando critérios específicos, os centros relataram uma taxa total de não resposta de 20,0% (266 de 1.327), avaliada na maioria das vezes por eventos clínicos (sintomas relacionados à insuficiência cardíaca, hospitalizações) e avaliações clínicas funcionais (classe funcional da NYHA, teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida). A ecocardiografia foi utilizada isoladamente em <5% dos casos e, na maioria das vezes, em conjunto com métricas clínicas (Tabela 1), mas nunca foi utilizado consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx). Os centros utilizaram uma combinação de ≥ 2 critérios para avaliar 50,8% (656 de 1.299) dos indivíduos.

CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS INDIVÍDUOS DEFINIDOS PELO CENTRO COMO NÃO RESPONSIVOS.

Os indivíduos identificados pelo centro como não responsivos apresentaram escores MLWHFQ basais semelhantes aos dos responsivos, mas diferiram significativamente destes em características como idade, FEVE basal, tipo de cardiomiopatia, BRE e histórico de FA (Tabela 2). Além disso, embora comorbidades como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes e doença renal apresentassem distribuição geral semelhante, o número de comorbidades apresentadas diferiu significativamente entre não responsivos (≥ 2) e responsivos. A programação basal do dispositivo, que estava a critério do médico, resultou em terapia de estimulação BiV com percentual de $86,9 \pm 19,8\%$ em não responsivos comparado a um percentual de $92,4 \pm 13,9\%$ em responsivos ($p < 0,001$). Um total de 38,3% dos não responsivos receberam estimulação BiV $\geq 98\%$, contra 55,5% dos responsivos ($p < 0,001$). O posicionamento da derivação do VE (lateral/posterolateral), a configuração final da derivação do VE e o tipo de dispositivo de TRC foram semelhantes entre não responsivos e responsivos. Geralmente, as técnicas de otimização utilizadas no implante

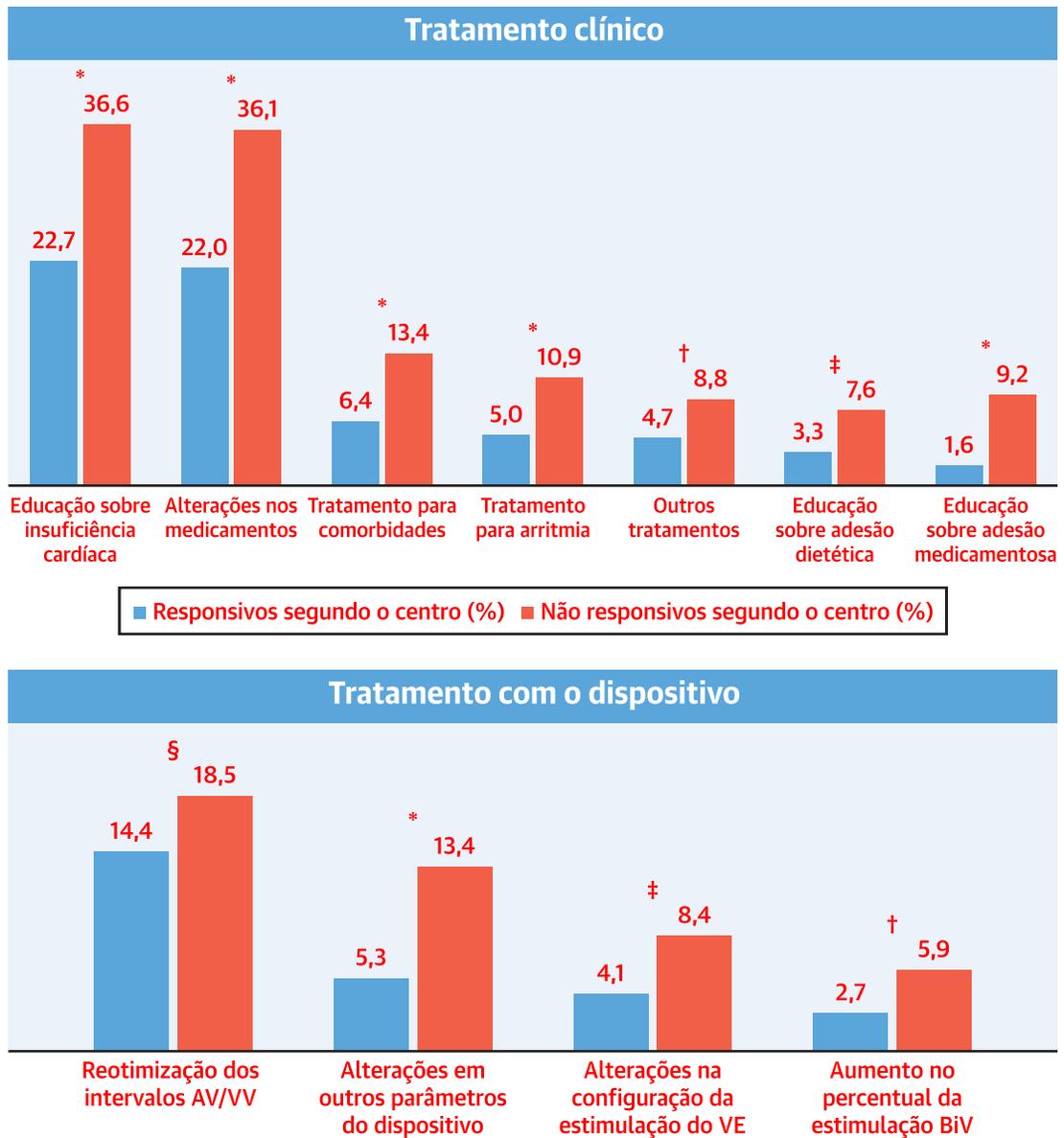
ou antes da alta hospitalar diferiram entre os grupos: ecocardiografia foi utilizada com mais frequência em não responsivos (11,5% vs. 5,6% em responsivos; $p = 0,017$), e ecocardiografia com menor frequência (14,8% vs. 26,2% em responsivos; $p = 0,007$).

TRATAMENTO DOS INDIVÍDUOS DEFINIDOS PELO CENTRO COMO NÃO RESPONSIVOS APÓS 6 MESES.

De forma geral, 539 dos 1.299 indivíduos (41,5%) foram tratados para sintomas de insuficiência cardíaca. Entre eles, uma parcela significativamente maior daqueles não responsivos segundo o centro recebeu intervenção (incluindo tratamento para insuficiência cardíaca) em todas as categorias de tratamento em comparação aos responsivos após o diagnóstico (55,9% vs. 38,3% em responsivos; $p < 0,001$) (Figura 2). Os não responsivos receberam primordialmente educação sobre insuficiência cardíaca (36,6%) e alterações nos medicamentos (36,1%), mas também houve, menos comumente, intervenções relacionadas ao dispositivo, as quais envolviam principalmente reotimização do intervalo atrioventricular/interventricular (18,5%) ou modificação de outros parâmetros do dispositivo (13,4%) tais como limiares de estimulação.

O número total de consultas de seguimento (presenciais e remotas) diferiu ligeiramente após o diagnóstico [$2,8 \pm 1,0$ (intervalo: 1,0 a 8,0) consultas para os não responsivos segundo o centro vs. $2,9 \pm 0,8$ (intervalo: 1,0 a 15,0) consultas para os responsivos; $p = 0,028$] (Figura 3). Não houve diferença significativa na proporção de não responsivos que compareceram ≥ 3 consultas presenciais (47,5% dos não responsivos vs. 42,34% dos responsivos; $p = 0,146$), mas os não responsivos tiveram menos consultas de seguimento remotas comparados aos responsivos [$0,5 \pm 0,7$ (intervalo: 0,0 a 4,0) vs. $0,6 \pm 0,8$ (intervalo: 0,0 a 8,0) consultas telefônicas; $p = 0,004$]. Entre as consultas realizadas remotamente por telefone após 6 meses, no geral apenas 57,0% (338 de 593) dos pacientes também tiveram uma consulta remota do dispositivo, mas essa proporção era maior entre os não responsivos [72,1% (62 de 86)] em comparação aos responsivos [54,4% (276 de 507)]; $p = 0,002$. Não houve diferença no número de médicos envolvidos no atendimento aos não responsivos e aos responsivos [$2,8 \pm 1,6$ (intervalo: 1,0 a 11,0) para os não responsivos vs. $2,8 \pm 1,4$ (intervalo: 1,00 a 16,0) para os responsivos; $p = 0,607$]. O número de consultas clínicas com um especialista em insuficiência cardíaca após a avaliação da resposta pelo centro aos 6 meses não diferiu [$0,1 \pm 0,4$ (intervalo: 0,0 a 2,0) para os não responsivos vs. $0,1 \pm 0,4$ (intervalo: 0,0 a 3,0) para os responsivos; $p = 0,124$]. As especialidades envolvidas no tratamento cardíaco dos não responsivos após 6 meses incluíram especialistas em insuficiência cardíaca (15,5% dos não responsivos),

FIGURA 2 Manejo dos indivíduos não responsivos à TRC, em contraste com os responsivos, segundo definição dos centros de investigação



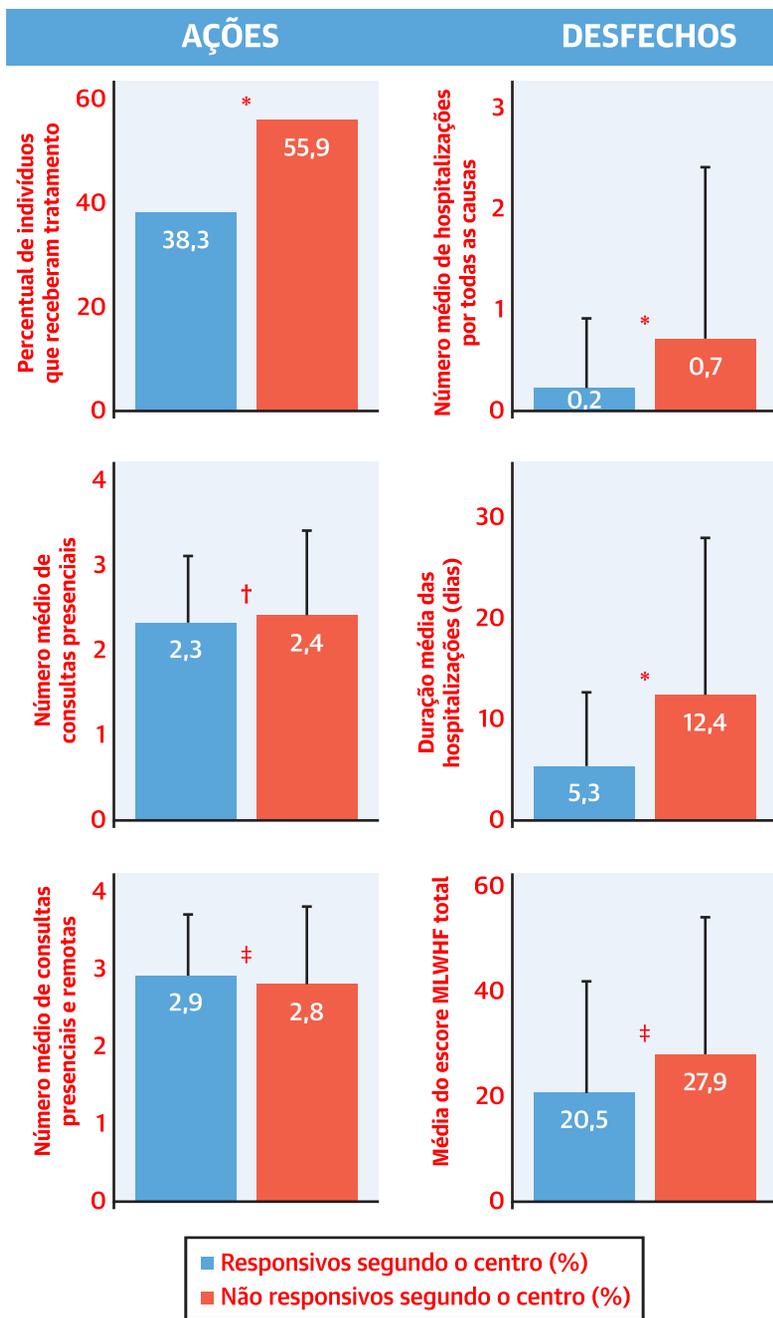
O intervalo e a frequência das estratégias de tratamento clínico e com o dispositivo (acima: clínico; abaixo: com o dispositivo) utilizadas após a identificação pelo centro dos indivíduos não responsivos são apresentados e comparados com os dos responsivos. *p < 0,001. †p < 0,05. ‡p < 0,01. §p = não significativo. AV/VV = atrioventricular/interventricular; BiV = biventricular; TRC = terapia de ressincronização cardíaca; VE = ventrículo esquerdo.

eletrofisiologistas (61,3%), cardiologistas intervencionistas (5,9%) e cardiologistas gerais (32,8%), sem diferenças significativas com relação aos responsivos (Ilustração Central, acima).

É importante ressaltar que 44,1% (105 de 238) dos indivíduos identificados como não responsivos aos 6 meses não receberam nenhum tratamento adicional após a classificação (Ilustração Central, centro). Esses

indivíduos tendiam a estar na classe funcional I ou II da NYHA (41,3% vs. 26,3% daqueles tratados; p = 0,015), não apresentar doença isquêmica (43,8% vs. 32,3% daqueles tratados; p = 0,048), ter um menor índice de massa corporal (média 27,6 ± 6,8 kg/m² vs. 29,0 ± 5,8 kg/m²; p = 0,011 daqueles tratados) e apresentar duração do QRS ≥120 ms (94,9% vs. 80,3% daqueles tratados; p = 0,001).

FIGURA 3 Seguimento dos responsivos e não responsivos após o diagnóstico

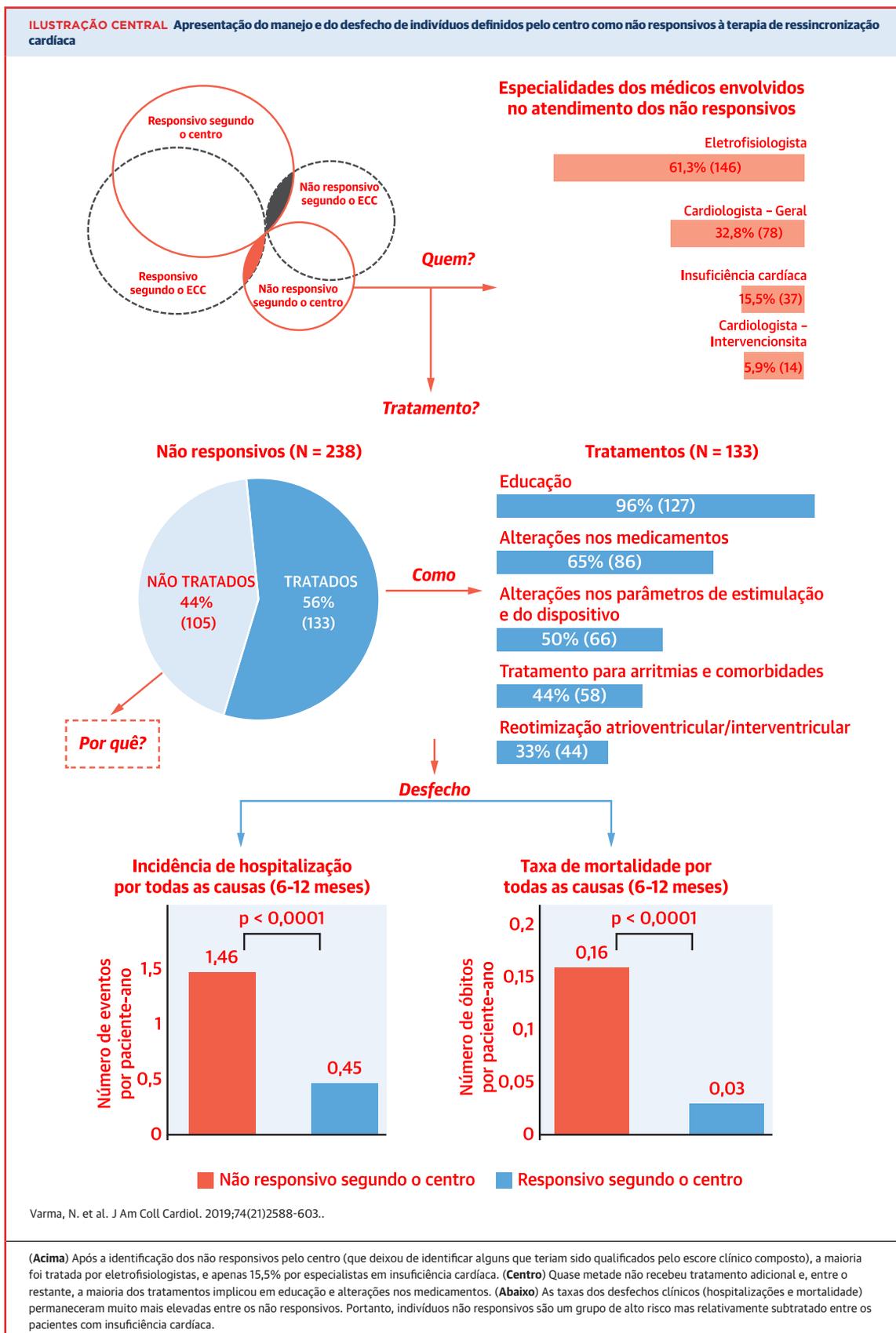


Realizou-se a comparação das ações realizadas e dos desfechos clínicos entre não responsivos e responsivos à terapia de ressincronização cardíaca, segundo o centro, após a avaliação da resposta e o subseqüente tratamento dos 6 aos 12 meses. Os não responsivos receberam ligeiramente mais tratamento, mas apresentaram piores desfechos em todas as categorias. Dados apresentados como média ± DP. *p < 0,001. †p = não significativo. ‡p < 0,03. MLWHF = questionário *Minnesota Living with Heart Failure*

EFEITOS DO TRATAMENTO NOS INDIVÍDUOS DEFINIDOS PELO CENTRO COMO NÃO RESPONSIVOS.

Os autores compararam os efeitos do tratamento entre os responsivos e não responsivos após o diagnóstico

determinado pelo centro. Apesar de, no geral, um maior percentual de não responsivos terem recebido tratamento para insuficiência cardíaca após a consulta aos 6 meses, em comparação aos responsivos, um maior



percentual de não responsivos [12,6% (30 de 238) vs. 2,3% (24 de 1.061) dos responsivos] foram hospitalizados por insuficiência cardíaca nos 6 meses seguintes (taxa geral de hospitalização por todas as causas 0,122 vs. 0,037 hospitalizações por indivíduo-mês nos responsivos; $p < 0,0001$). O número médio de hospitalizações por todas as causas e a duração das hospitalizações permaneceram mais elevados entre os não responsivos durante esse intervalo (Figura 3). Dos 6 aos 12 meses, o percentual de estimulação BiV aumentou ligeiramente nos não responsivos ($0,2 \pm 9,0\%$), em comparação aos responsivos ($-0,8 \pm 7,3\%$; $p = 0,039$). Entretanto, aos 12 meses, os não responsivos ainda tinham uma menor proporção de indivíduos com percentual de estimulação BiV $\geq 98\%$ (41,1%), em comparação aos responsivos (51,9%; $p = 0,017$). A melhoria na qualidade de vida foi 50% menor (redução no escore MLWHFQ $-9,2 \pm 21,1$ vs. $-17,9 \pm 24,5$ entre os responsivos; $p = 0,001$). A taxa de mortalidade de acordo com as estimativas de Kaplan-Meier foi aproximadamente 3,5 vezes maior para os não responsivos (9,2%) em comparação aos responsivos (2,6%) ao longo do período de seguimento dos 6 a 12 meses.

COMPARAÇÃO DOS CRITÉRIOS ESPECÍFICOS DE CADA CENTRO COM O ECC PARA A AVALIAÇÃO DA RESPOSTA. Em comparação à avaliação da resposta específica de cada centro, a proporção de pacientes que atendiam à definição de não responsivo baseada no ECC foi significativamente maior, chegando a 31,0% ($p < 0,001$). Quando pareados por indivíduo, os critérios específicos de cada centro e o ECC foram concordantes em 84,7% dos casos (1.124 de 1.327; dos casos concordantes, 78,8% são responsivos e 21,2% são não responsivos). Utilizando o ECC como padrão-ouro, a sensibilidade dos critérios dos centros para identificar corretamente os não respondentes foi de 57,63% (especificidade: 96,94%) (Tabela 3).

A taxa cumulativa de óbitos cardíacos e hospitalizações por todas as causas (Figura 4A) demonstra curvas divergentes em não responsivos e responsivos definidos tanto pelos critérios específicos de cada centro quanto pelo ECC após a avaliação da resposta aos 6 meses ($p < 0,001$). Em ambos os métodos, os não responsivos mantiveram taxas mais elevadas de eventos em comparação aos responsivos dos 6 aos 12 meses. É importante ressaltar que aqueles identificados como responsivos pelo centro, mas como não responsivos pelo ECC tiveram um prognóstico intermediário. Foram observadas trajetórias semelhantes na taxa cumulativa de óbitos cardíacos e de hospitalizações por insuficiência cardíaca (Figura 4B). Quando consideradas separadamente, tanto as taxas de hospitalização por todas as causas quanto a mortalidade no intervalo de 6 a 12 meses após o diagnóstico permaneceram significativamente mais

TABELA 3 Concordância entre critérios de resposta específicos de cada centro e ECC

Critérios específicos de cada centro	Critérios do ECC	
	Não responsivo*	Responsivo
Não responsivo*	238 [†]	28
Responsivo	175	886 [‡]

* Os 28 indivíduos que faleceram de causas cardiovasculares antes de 6 meses foram classificados, por padrão, como não responsivos.
[†] A sensibilidade para os não responsivos segundo o centro com o ECC como padrão-ouro foi de 57,63%.
[‡] A especificidade para os responsivos específicos do centro com o ECC como padrão-ouro foi de 96,94%.
 ECC = escore clínico composto

elevadas entre os não responsivos definidos pelo centro (Ilustração Central, abaixo).

DISCUSSÃO

O registro ADVANCE CRT é o primeiro estudo multicêntrico voltado para a avaliação no mundo real de pacientes com insuficiência cardíaca que se tornaram não responsivos à TRC. A identificação dos não responsivos nos centros dependeu em grande parte de medidas clínicas que eram moderadamente sensíveis em comparação à medida objetiva do ECC, negligenciando, assim, indivíduos de maior risco. Os não responsivos segundo ambas as medidas apresentaram piores desfechos em comparação com os responsivos. Aqueles identificados como responsivos pelo centro, mas como não responsivos pelo ECC tiveram um prognóstico intermediário. Na maioria dos casos, os centros utilizaram tratamentos conservadores após o diagnóstico de não resposta, que tiveram pouco impacto nos desfechos, e as taxas de hospitalização permaneceram elevadas. O monitoramento remoto foi subutilizado. Raramente foram envolvidos especialistas em insuficiência cardíaca. É importante ressaltar que o tratamento permaneceu inalterado após o diagnóstico em quase metade dos não responsivos.

As estratégias defendidas para reduzir a não resposta à TRC têm sido voltadas para a melhoria da seleção dos pacientes e das técnicas de implantação (1,3). De forma geral, os pacientes no registro ADVANCE CRT eram mais velhos, apresentavam mais comorbidades e tinham maior propensão a ser classificado na classe funcional III da NYHA se comparados à população de ensaios clínicos randomizados contemporâneos sobre TRC, mas tinham características muito semelhantes às da população mais ampla representada em registros de insuficiência cardíaca (15). A terapia médica orientada por diretrizes foi seguida em proporções semelhantes. BRE (isto é, implantação de acordo com as recomendações para Classe I) foi observado em aproximadamente 50% dos participantes. A implementação da TRC nos outros participantes (isto é, aqueles com indicações mais fracas) provavelmente

reflete o fato de que a promessa de alguma melhora em pacientes com insuficiência cardíaca sintomáticos com morfologias do QRS sem BRE suplantou a menor probabilidade e magnitude da resposta esperada nesse grupo (16). Além disso, a população do nosso registro incluiu pacientes que receberam TRC após ablação da junção atrioventricular devido a taxas ventriculares elevadas em FA e/ou antecipadas para ter um alto percentual de estimulação ventricular direita (isto é, aqueles com QRS basal estreito <120 ms e FEVE >35%) (13,14). Portanto, a TRC na prática do mundo real é utilizada em uma gama mais ampla de pacientes do que aqueles incluídos em estudos randomizados contemporâneos sobre TRC. O NCDR (6) não relata o uso de marcapasso ou coleta de dados do dispositivo, mas aqui demonstramos que o marcapasso para TRC foi utilizado em uma minoria significativa (25,7%) e que 75% das derivações implantadas foram quadripolares. O posicionamento anatômico foi favorecido porque 77% foram implantadas lateralmente. Entretanto, algumas técnicas favorecidas recentemente foram pouco adotadas na prática clínica. Assim, foi realizada avaliação ecocardiográfica da dessincronia mecânica em <15% dos indivíduos, com o uso de *speckle tracking* em <1%, e a implantação da derivação do VE foi orientada eletricamente por "qLV" em relativamente poucos indivíduos (17). Entretanto, a otimização atrioventricular/interventricular (predominantemente utilizando-se um algoritmo baseado no dispositivo) foi realizada em todas as consultas em 55% dos indivíduos, embora as diretrizes indiquem que os benefícios são incertos (3). A proporção de pacientes com estimulação BiV >98% na coorte do ADVANCE CRT foi semelhante àquela relatada recentemente em grandes bancos de dados de monitoramento remoto (18).

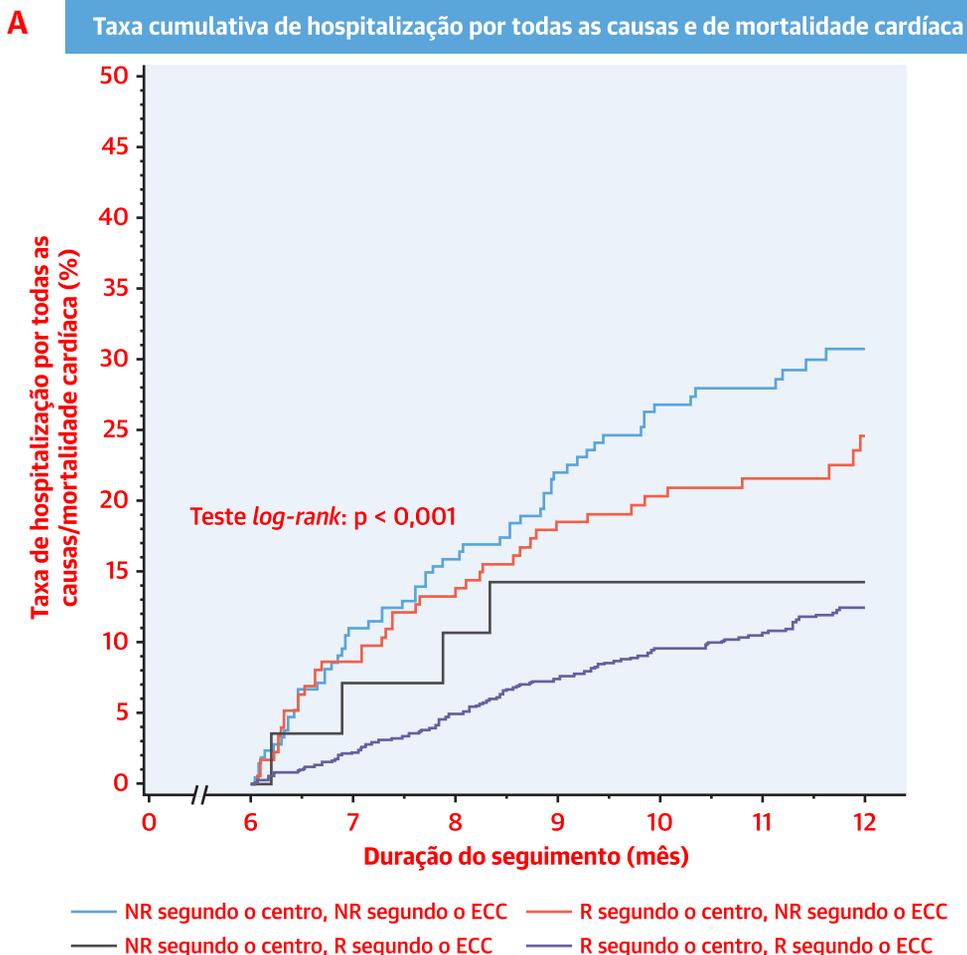
Os centros se basearam majoritariamente em métricas clínicas (isoladas ou combinadas) para definir a resposta (Tabela 1). Assim definidos, os não responsivos apresentaram maior propensão a apresentar doença isquêmica, menos comumente com BRE, e a ter FA, maior carga de comorbidade, menor percentual de estimulação BiV (20% menos pacientes mantendo $\geq 98\%$ de estimulação para TRC). Essas características coincidiram com aquelas relatadas anteriormente (1,3). Apesar de, aparentemente, esses métodos serem bem-sucedidos, a sensibilidade na identificação de não responsivos foi de <60% em comparação ao ECC, que relatou uma taxa de resposta mais elevada de 31,0%. Divergências geralmente resultaram na classificação de não responsivos como responsivos. Como resultado, esses pacientes foram privados de intervenções potencialmente benéficas, e demonstrou-se que permaneceram em alto risco para hospitalização recorrente (Figura 4). Entre os métodos empregados nos centros, a ecocardiografia isolada foi surpreendentemente utilizada de forma pouco frequente (<5%). Isso pode refletir a

falta de consenso sobre quais parâmetros (por exemplo, volume final diastólico ou sistólico do VE) e extensão da alteração (por exemplo, 10%, 15% e assim por diante) para definir a resposta, e o fato de que FEVE é vulnerável a uma maior variabilidade entre observadores, mesmo em condições de ensaio clínico (19). Além disso, a ecocardiografia isolada não reflete outros aspectos importantes da resposta, como a redução nas hospitalizações e o bem-estar do paciente, que estão incluídos nas avaliações clínicas e integrados no ECC. Portanto, a ocorrência de insuficiência cardíaca clínica foi um marcador de pior prognóstico mais forte do que ausência ou mínima remodelação reversa ecocardiográfica entre pacientes com BRE que recebiam TRC em um ensaio clínico (20). O teste de exercício cardiopulmonar, embora validado em pacientes com insuficiência cardíaca como um forte marcador prognóstico, não foi utilizado em todos os centros no registro ADVANCE CRT, e a técnica *speckle tracking* foi raramente utilizada. Limitações na disponibilidade, no custo e no reembolso, além do alta *expertise* necessária, podem desencorajar o uso de padrões aplicados em ensaios clínicos para uma prática mais ampla.

Foram avaliadas as implicações da avaliação da resposta aos 6 meses na posterior evolução clínica. Um notável achado no registro ADVANCE CRT foi o fato de que a taxa de óbitos cardíacos e de hospitalizações entre os não responsivos, definidos segundo os critérios do centro ou do ECC, permaneceram elevadas após 6 meses (Figura 4). Curiosamente, as taxas de eventos aumentaram progressivamente entre os não responsivos, não apenas entre aqueles definidos pelo centro ou pelo ECC, mas também entre os pacientes cujas avaliações apresentaram resultados discordantes. Portanto, o grupo classificado como responsivo pelos centros mas como não responsivo pelo ECC teve um risco intermediário de hospitalização por todas as causas e por insuficiência cardíaca se comparado ao dos responsivos e não responsivos quando os métodos concordaram, indicando que métricas clínicas não incluídas no ECC, mas aplicadas pelos clínicos, podem ser importantes. Esses aspectos são dignos de análise e reforçam a observação de que a definição binária do efeito da TRC (isto é, resposta/não resposta) pode ser simplista e de que o ECC é incompleto (8,21).

Não responsivos receberam pouco tratamento, ou mesmo nenhum, após a classificação aos 6 meses; isto é, a reação clínica após o diagnóstico foi majoritariamente passiva. De forma geral, a terapia foi relativamente ineficaz na redução da taxa de hospitalização e da sua duração (que permaneceram significativamente mais elevadas que nos responsivos), o que é importante devido à sua correlação com baixa sobrevida (22) (Figura 4). A duração total da hospitalização foi cerca de duas vezes maior comparada à dos responsivos após o diagnóstico. Nesse período, o seguimento intensificou

FIGURA 4 Taxa cumulativa de hospitalizações e óbitos cardíacos durante os 6 meses após a avaliação da resposta



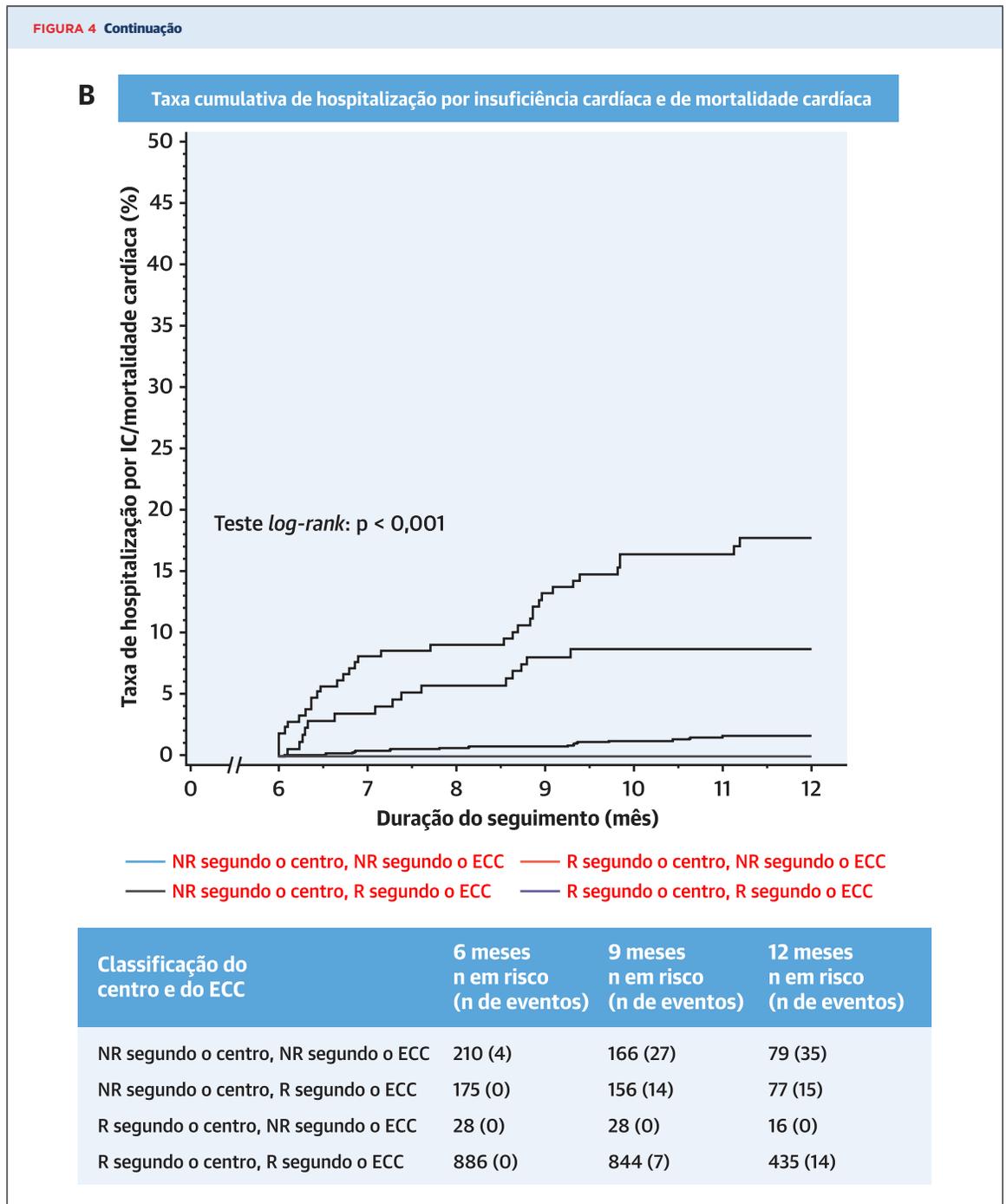
Classificação do centro e do ECC	6 meses n em risco (n de eventos)	9 meses n em risco (n de eventos)	12 meses n em risco (n de eventos)
NR segundo o centro, NR segundo o ECC	210 (0)	150 (45)	67 (60)
NR segundo o centro, R segundo o ECC	175 (0)	139 (32)	64 (40)
R segundo o centro, NR segundo o ECC	28 (0)	24 (4)	14 (4)
R segundo o centro, R segundo o ECC	886 (0)	787 (65)	389 (102)

Os resultados são apresentados para não responsivos definidos pelas classificações específicas do centro e pelo ECC, e suas combinações. Os não responsivos segundo ambas as definições tiveram os piores desfechos. (A) Óbito cardíaco e hospitalização por todas as causas. (B) Óbito cardíaco e hospitalização por insuficiência cardíaca. Os desfechos foram comparados entre os grupos classificados pelas definições específicas do centro e baseadas no ECC, de acordo com suas combinações. ECC = escore clínico composto; NR = não responsivo à terapia de ressincronização cardíaca; R = responsivo.

Continua na próxima página

apenas ligeiramente o número de interações presenciais/remotas ou de médicos envolvidos, embora tenha sido demonstrado anteriormente que o atendimento multidisciplinar melhora os desfechos dos pacientes

(4,5). Houve o envolvimento de especialista em insuficiência cardíaca em ~15%, achado surpreendente para um grupo de pacientes com eventos de insuficiência cardíaca recorrentes e refratários. Alguns tratamentos,



principalmente alterações nos medicamentos para insuficiência cardíaca e aconselhamento dietético, aumentaram nos indivíduos não responsivos. A localização da derivação, já relativamente bem otimizada (80% lateral) e sem diferença com relação à dos responsivos, não foi fisicamente alterada. No geral, intervenções nos dispositivos foram realizadas com maior frequência em não responsivos (Figura 2). Isso não afetou

o percentual de estimulação BiV (que passou de $86,9 \pm 19,8\%$ para $86,5 \pm 19,2\%$). De forma geral, tanto a taxa de hospitalização quanto a mortalidade permaneceram consideravelmente mais elevadas entre os indivíduos definidos pelo centro como não responsivos no intervalo de 6 a 12 meses após o diagnóstico (Ilustração Central, abaixo). Vale destacar que 44% dos não responsivos não receberam intervenção adicional. Assim, o paradoxo

risco-tratamento observado geralmente em registro de insuficiência cardíaca também se aplica a pacientes que recebem TRC (23).

A reação relativamente branda dos centros à identificação desses pacientes com insuficiência cardíaca que não melhoraram com TRC, revelada aqui no registro ADVANCE CRT, contrasta com respostas ao diagnóstico de câncer, embora o prognóstico dessas duas condições possa ser igualmente grave (9,24). Isso possivelmente reflete a pouca ênfase na prática após a implementação da TRC e a falta de orientação baseada em ensaios clínicos randomizados controlados ou diretrizes para o manejo de não responsivos, ou simplesmente a ausência de tratamentos comprovados (1,3,25). Possíveis soluções são a escolha de métodos para identificação precoce e monitoramento mais intensivo, incluindo monitoramento remoto baseado no dispositivo implantável (26), com equipes multidisciplinares de atendimento integradas (4,5). Essas medidas implicam em custos adicionais, o que pode torná-las proibitivas em caso de falta de reembolso. A utilização de novos algoritmos baseados no dispositivo para melhorar a resincronização elétrica [por exemplo, estimulação *multipoint* (27,28), algoritmos dinâmicos automáticos (29,30) e estimulação endocardial (31)] pode reduzir a não resposta. Entretanto, é importante reconhecer que alguns não responsivos podem não ter uma solução totalmente elétrica por meio da TRC e podem se beneficiar de intervenções precoces, tais como tratamento para regurgitação mitral (32,33) ou manejo médico orientado hemodinamicamente (34). Coletivamente, esses aspectos podem ser importantes para melhorar os desfechos dos pacientes.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. O protocolo do registro não determinava a coleta de dados no início. O posicionamento das derivações, os eventos de insuficiência cardíaca e a mortalidade foram avaliados pelo centro. Empregamos uma definição binária de resposta à TRC, embora essa terapia possa induzir uma série de efeitos (8,21). Apenas um único evento de hospitalização por insuficiência cardíaca durante o período avaliado pode qualificar um indivíduo como não responsivo segundo o ECC, mas nossas observações se relacionam a perfis temporais, frequência e duração das hospitalizações por insuficiência cardíaca,

que não foram capturados pelo ECC. O registro não pode informar sobre o tratamento dos não responsivos.

CONCLUSÕES

Em uma coorte internacional e contemporânea diversa, pacientes tratados com TRC estavam mais doentes e eram mais desafiadores, sendo que um grande contingente permaneceu não responsivo, o qual foi tratado de forma mais passiva e permaneceu em risco. Não responsivos requerem atenção rigorosa para um diagnóstico preciso (que pode ser facilitado por uma avaliação objetiva como o ECC), intensificação do seguimento e integração com um atendimento transdisciplinar, além da análise de intervenções efetivas. Essa é uma necessidade não atendida entre pacientes de alto risco com insuficiência cardíaca.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Niraj Varma, Cardiac Pacing & Electrophysiology, Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue J2-2, Cleveland, Ohio 44195. E-mail: varman@ccf.org. Twitter: @ClevelandClinic.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS.

Na prática clínica, os dispositivos de TRC são implantados em uma gama maior de pacientes com insuficiência cardíaca do que os incluídos em ensaios clínicos randomizados e uma parcela maior de pacientes não melhora de forma satisfatória. Esses pacientes não responsivos têm maior carga de comorbidades, apresentam cardiopatia isquêmica com maior frequência e apresentam BRE ou percentual de estimulação BiV $\geq 98\%$ com menor frequência. Eles têm taxas relativamente elevadas de hospitalização e mortalidade, embora sejam, na maioria das vezes, tratados de forma passiva após 6 meses.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Futuros estudos devem analisar intervenções para melhorar os desfechos nesses pacientes com insuficiência cardíaca de particular alto risco.

REFERÊNCIAS

1. C. Daubert, N. Behar, R.P. Martins, P. Mabo, C. Leclercq. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*, 38 (2017), pp. 1463-1472.
2. B.K. Fornwalt, W.W. Sprague, P. BeDell, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 121 (2010), pp. 1985-1991.
3. M. Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Esquivias, et al. 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). *Europace*, 15 (2013), pp. 1070-1118.
4. W. Mullens, R.A. Grimm, T. Verga, et al.

Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*, 53 (2009), pp. 765-773.

5. R.K. Altman, K.A. Parks, C.L. Schlett, et al. Multidisciplinary care of patients receiving cardiac resynchronization therapy is associated with improved clinical outcomes. *Eur Heart J*, 33 (2012), pp. 2181-2188.

6. F.A. Masoudi, A. Ponirakis, J.A. de Lemos, et al. Trends in U.S. cardiovascular care: 2016 report from 4 ACC National Cardiovascular Data Registries. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 1427-1450.

7. K. Dickstein, C. Normand, S.D. Anker, et al. European cardiac resynchronization therapy survey II: rationale and design. *Europace*, 17 (2015), pp. 137-141.

8. J. Rickard, A. Cheng, D. Spragg, et al. Durability of the survival effect of cardiac resynchronization therapy by level of left ventricular functional improvement: fate of "nonresponders". *Heart Rhythm*, 11 (2014), pp. 412-416.

9. F. Ruschitzka. The challenge of nonresponders to cardiac resynchronization therapy: lessons learned from oncology. *Heart Rhythm*, 9 (2012), pp. S14-S17.

10. J.P. Singh, H.U. Klein, D.T. Huang, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*, 123 (2011), pp. 1159-1166.

11. M. Packer. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail*, 7 (2001), pp. 176-182.

12. C. Linde, M. Gold, J.C. Daubert, et al. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure-the REsynchronization reVERSe Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J*, 151 (2006), pp. 288-294.

13. R.N. Doshi, E.G. Daoud, C. Fellows, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16 (2005), pp. 1160-1165.

14. A.B. Curtis, S.J. Worley, P.B. Adamson et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and

systolic dysfunction. *N Engl J Med*, 368 (2013), pp. 1585-1593.

15. S.J. Greene, J. Butler, N.M. Albert, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol*, 72 (2018), pp. 351-366.

16. H. Kawata, H. Bao, J.P. Curtis, et al. Cardiac resynchronization defibrillator therapy for nonspecific intraventricular conduction delay versus right bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*, 73 (2019), pp. 3082-3099.

17. M.R. Gold, U. Birgersdotter-Green, J.P. Singh, et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodeling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 32 (2011), pp. 2516-2524.

18. A. Cheng, S.R. Landman, R.W. Stadler. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5 (2012), pp. 884-888.

19. E.S. Chung, A.R. Leon, L. Tavazzi, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*, 117 (2008), pp. 2608-2616.

20. H. Vidula, V. Kutiyifa, S. McNitt, et al. Long-term survival of patients with left bundle branch block who are hypo-responders to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, 120 (2017), pp. 825-830.

21. J. Steffel, F. Ruschitzka. Superresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 130 (2014), pp. 87-90.

22. S. Setoguchi, L.W. Stevenson, S. Schneeweiss. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*, 154 (2007), pp. 260-266.

23. P.N. Peterson, J.S. Rumsfeld, L. Liang, et al. Treatment and risk in heart failure: gaps in evidence or quality? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 3 (2010), pp. 309-315.

24. S.J. Greene, G.M. Felker. The urgency of doing: addressing gaps in use of evidence-based medical therapy for heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*, 7 (2019), pp. 22-24.

25. C.W. Yancy, J.L. Januzzi Jr., L.A. Allen, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*, 71 (2018), pp. 201-230.

26. M. Ono, N. Varma. Remote monitoring to Improve long-term prognosis in heart failure

patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Expert Rev Med Devices*, 14 (2017), pp. 335-342.

27. I. Niazi, J. Baker 2nd, R. Corbisiero, et al. Safety and efficacy of multipoint pacing in cardiac resynchronization therapy: the MultiPoint Pacing trial. *J Am Coll Cardiol EP*, 3 (2017), pp. 1510-1518.

28. C. Leclercq, H. Burri, A. Curnis, et al. Cardiac resynchronization therapy non-responder to responder conversion rate in the more response to cardiac resynchronization therapy with MultiPoint Pacing (MORE-CRT MPP) study: results from Phase I. *Eur Heart J*, 40 (2019), pp. 2979-2987.

29. N. Varma, R.W. Stadler, S. Ghosh, A. Kloppe. Influence of automatic frequent pace-timing adjustments on effective left ventricular pacing during cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 19 (2017), pp. 831-837.

30. N. Varma, D. O'Donnell, M. Bassiouny, et al. Programming cardiac resynchronization therapy for electrical synchrony: reaching beyond left bundle branch block and left ventricular activation delay. *J Am Heart Assoc*, 7 (2018), Article e007489.

31. V.Y. Reddy, M.A. Miller, P. Neuzil, et al. Cardiac resynchronization therapy with wireless left ventricular endocardial pacing: the SELECT-LV study. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 2119-2129.

32. G.A. Upadhyay, N.A. Chatterjee, J. Kandala, et al. Assessing mitral regurgitation in the prediction of clinical outcome after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 12 (2015), pp. 1201-1208.

33. G.W. Stone, J. Lindenfeld, W.T. Abraham, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 379 (2018), pp. 2307-2318.

34. W.T. Abraham, L.W. Stevenson, R.C. Bourge, J.A. Lindenfeld, J.G. Bauman, P.B. Adamson. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*, 387 (2016), pp. 453-461.

PALAVRAS-CHAVE TRC, não responsivo, responsivo

APÊNDICE Para acesso a uma lista dos centros participantes e a uma tabela adicional, confira a versão on-line deste artigo.