

# Variáveis ecocardiográficas predizentes de terapêuticas apropriadas de taquidisritmias ventriculares em doentes submetidos a terapêutica de ressincronização cardíaca combinada [66]

ANA TERESA TIMÓTEO, ANA GALRINHO, LUÍSA MOURA BRANCO, MÁRIO MARTINS OLIVEIRA,  
MANUEL NOGUEIRA DA SILVA, JOANA FELICIANO, RUI SOARES, PEDRO SILVA CUNHA,  
ANA LEAL, SOFIA SANTOS, RUI CRUZ FERREIRA

Serviço Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

**Rev Port Cardiol 2010; 29 (06): 1009?-1019**

## RESUMO

O risco significativo de morte súbita arritmica em doentes (D) com insuficiência cardíaca congestiva e dessincronia electromecânica ventricular tem contribuído para o aumento da implantação terapêutica de dispositivos de ressincronização

cardíaca combinada com cardioversor-desfibrilhador (TRC-D).

*Objectivo:* Avaliar em D submetidos a TRC-D quais as variáveis ecocardiográficas predizentes da ocorrência de terapêuticas apropriadas (TerAp) por taquidisritmias ventriculares.

*Métodos:* Avaliaram-se 38 D consecutivos ( $60 \pm 12$  anos, 63% do sexo masculino) submetidos a avaliação ecocardiográfica antes e ao sexto mês após TRC-D (prevenção primária). Identificaram-se os doentes com TerAp num seguimento médio de  $471 \pm 323$  dias. Foi efectuada avaliação ecocardiográfica *standard* e estudo por Doppler Tecidual (DTI). Considerámos respondedores clínicos os doentes com melhoria da classe NYHA  $\geq 1$  nos primeiros 6 meses, evidenciando

**Echocardiographic variables predictive of appropriate therapies for ventricular tachyarrhythmia in patients undergoing combined cardiac resynchronization therapy**

## ABSTRACT

*Introduction:* The significant risk of sudden arrhythmic death in patients with congestive heart failure and electromechanical ventricular dyssynchrony has led to increased use of combined cardiac resynchronization therapy defibrillator (CRT-D) devices.

*Objectives:* To evaluate the echocardiographic variables in patients undergoing CRT-D that predict the occurrence of appropriate therapies (AT) for ventricular tachyarrhythmia.

*Methods:* We analyzed 38 consecutive patients (mean age  $60 \pm 12$  years, 63% male) with echocardiographic evaluation before and 6 months after CRT-D implantation. Patients with AT were identified in a mean follow-up of  $471 \pm 323$  days. A standard

remodelagem reversa quando apresentavam diminuição do volume telessistólico do ventrículo esquerdo  $\geq 15\%$  e/ou melhoria da fracção de ejeção ventricular esquerda  $\geq 25\%$ .

**Resultados:** A taxa de respondedores clínicos foi de 74%, e a taxa de remodelagem reversa foi de 55%. Em 21% dos D (8 D) ocorreram TerAp. Estes D apresentavam maior diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo (DTDVE) pré-implantação ( $86 \pm 8$  versus  $76 \pm 11$  mm,  $p=0,03$ ) e aos 6 meses ( $81 \pm 8$  versus  $72 \pm 14$  mm,  $p=0,08$ ) e maior diâmetro telessistólico ( $66 \pm 14$  versus  $56 \pm 14$  mm,  $p=0,03$ ) e menor fracção ejeção ventricular esquerda ( $24 \pm 6$  versus  $34 \pm 14\%$ ,  $p=0,08$ ) na avaliação aos 6 meses. No grupo com TerAp, a taxa de respondedores clínicos foi significativamente menor (38 versus 83%,  $p=0,03$ ), sem diferenças significativas relativamente a remodelagem reversa (38% no grupo com TerAp vs. 60%,  $p=0,426$ ) e às restantes variáveis. Na análise univariada, os factores predizentes de TerAp foram o DTDVE pré-implantação e o E' aos 6 meses. A idade, o sexo, a etiologia isquémica, utilização de antiarrítmicos, a remodelagem reversa e os restantes parâmetros ecocardiográfico não foram predizentes de TerAp. Na análise multivariada de regressão logística, quer o DTDVE pré-implantação (OR 1,24, IC 95% 1,04 – 1,48,  $p=0,019$ ) quer o E' pós-implantação (OR 0,27, IC 95% 0,09 – 0,76,  $p=0,014$ ) permaneceram como factores predizentes independentes de TerAp.

**Conclusões:** Em D submetidos a TRC-D, os episódios de taquidistritmias ventriculares ocorrem com uma elevada incidência, independentemente da resposta ecocardiográfica, sendo o DTDVE pré-implantação e o E' pós-implantação os únicos marcadores de TerAp a longo-prazo. Estes resultados reforçam a importância da utilização de dispositivos combinados com capacidade para cardioversão-desfibrilhação (TRC-D).

**Palavre-chave:**

Terapêutica de ressincronização cardíaca;  
Cardioversor-desfibrilhador implantável;  
Ecocardiografia; Terapêuticas apropriadas;  
Cardiomiopatia dilatada.

echocardiographic study was performed including tissue Doppler imaging (TDI). Responders were defined as patients with improvement in NYHA class of  $\geq 1$  in the first six months, and reverse remodeling as a decrease in left ventricular end-systolic volume of  $\geq 15\%$  and/or an increase in left ventricular ejection fraction of  $\geq 25\%$ .

**Results:** The responder rate was 74%, and the reverse remodeling rate was 55%. AT occurred in 21% of patients, who presented with greater left ventricular end-diastolic internal diameter (LVEDD) before implantation ( $86 \pm 8$  vs.  $76 \pm 11$  mm,  $p=0.03$ ) and at 6 months ( $81 \pm 8$  vs.  $72 \pm 14$  mm,  $p=0.08$ ), and increased left ventricular end-systolic internal diameter ( $66 \pm 14$  vs.  $56 \pm 14$  mm,  $p=0.03$ ) and lower ejection fraction ( $24 \pm 6$  vs.  $34 \pm 14\%$ ,  $p=0.08$ ) at 6 months. In the group with AT, the responder rate was lower (38 vs. 83%,  $p=0.03$ ), without significant differences in reverse remodeling (38% for the AT group vs. 60%,  $p=0.426$ ) or in the other variables. By univariate analysis, predictors of AT were LVEDD before implantation and E' after implantation. Age, gender, ischemic etiology, use of antiarrhythmic drugs, reverse remodeling and the other echocardiographic parameters did not predict AT. In multivariate logistic regression analysis, both LVEDD before implantation (OR 1.24, 95% CI 1.04-1.48,  $p=0.019$ ) and post-implantation E' (OR 0.27, 95% CI 0.09-0.76,  $p=0.014$ ) remained as independent predictors of AT.

**Conclusions:** In patients undergoing CRT-D, episodes of ventricular tachyarrhythmia occur with high incidence, independently of echocardiographic response, with LVEDD before implantation and E' after implantation as the only independent predictors of AT in the medium term. These results highlight the importance of combined devices with defibrillation capability.

**Key words**

Cardiac resynchronization therapy; Implantable cardioverter-defibrillator; Echocardiography; Appropriate therapies; Dilated cardiomyopathy.

## INTRODUÇÃO

Diversos ensaios multicêntricos mostraram os benefícios do cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI) na prevenção secundária e primária da morte súbita cardíaca em populações de risco<sup>(1,2)</sup>. A insuficiência cardíaca tem uma prevalência de 5-10% na população europeia com uma mortalidade elevada a longo-prazo, não só por disfunção ventricular esquerda, mas também por morte súbita arritmica<sup>(3)</sup>. Assim, o CDI demonstrou benefícios na redução da mortalidade nesta população. A terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC), desenvolvida mais recentemente, permite obter não só uma melhoria sintomática mas também do estado funcional, dimensões e função ventricular esquerda, assim como da taxa de hospitalizações e mortalidade<sup>(4)</sup>. Contudo, em aproximadamente 25 a 30% dos doentes não se obtém benefício na melhoria da classe funcional<sup>(5)</sup>. Na maioria dos casos, os doentes submetidos a TRC são também potenciais receptores de CDI, sendo comum a implantação de dispositivos combinados com função de CDI (TRC-D).

Teoricamente, a melhoria ecocardiográfica, nomeadamente a função ventricular esquerda e remodelagem reversa, poderá traduzir-se numa redução da incidência de terapêuticas apropriadas de taquidissritmias ventriculares pelo CDI. Assim, avaliámos em doentes submetidos a TRC-D, quais as variáveis ecocardiográficas que permitem predizer a ocorrência de terapêuticas apropriadas (TerAp) via CDI por taquidissritmias ventriculares.

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

Estudo retrospectivo de doentes consecutivos submetidos a TRC-D entre Janeiro 2007 e Julho 2008, com estudo ecocardiográfico prévio à implantação e ao sexto mês após implantação. Todos os doentes preencheram critério “Classe I” de acordo com as recomendações ESC para implantação de TRC-D<sup>(6)</sup>. Os doentes estavam com terapêutica médica otimizada e em ritmo sinusal. Todos os doentes

## INTRODUCTION

Various multicenter studies have demonstrated the benefits of implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) for secondary and primary prevention of sudden death in high-risk populations<sup>(1,2)</sup>. Heart failure has a prevalence of 5-10% in Europe and is associated with high long-term mortality, due not only to left ventricular (LV) dysfunction but also to sudden arrhythmic death<sup>(3)</sup>, and ICDs reduce mortality in this population. Cardiac resynchronization therapy (CRT), developed more recently, leads to improvements not only in symptoms but also in functional status, LV dimensions and function, as well as in hospitalization rates and mortality<sup>(4)</sup>. However, 25-30% of patients do not improve in terms of functional class<sup>(5)</sup>. In most cases, patients undergoing CRT are also candidates for ICD implantation, and so devices with combined cardiac resynchronization and defibrillation (CRT-D) capability are becoming common.

In theory, echocardiographic improvement following CRT-D therapy, particularly in LV function and reverse remodeling, should lead to a reduction in the incidence of appropriate therapies (AT) by the ICD for ventricular tachyarrhythmia. We therefore evaluated the echocardiographic variables in patients undergoing CRT-D that predict the occurrence of AT for ventricular tachyarrhythmias.

## METHODS

This was a retrospective study of consecutive patients undergoing CRT-D between January 2007 and July 2008, with echocardiographic evaluation prior to and 6 months after implantation. All patients had Class I indication for CRT-D implantation according to the ESC guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy<sup>(6)</sup>. All were under optimized medical therapy and in sinus rhythm, and all gave their informed consent for CRT-D implantation. Ischemic heart disease was defined as previous history of myocardial infarction, myocardial revascular-

tes deram consentimento informado para implantação de TRC-D. Foi definida cardiopatia isquémica como havendo antecedentes de enfarte, revascularização miocárdica ou doença coronária significativa demonstrada por angiografia coronária.

Os doentes efectuaram ecocardiograma transtorácico com equipamento Vivid 7 (GE Vingmed) com avaliação modo-M, bidimensional e Doppler *standard*, assim como avaliação por estudo Doppler tecidual (DTI) do anel mitral pré-implantação e aos 6 meses após implantação. A análise por DTI foi efectuada *offline* e para o E' e S' foram obtidos os valores médios entre o anel mitral septal e lateral. Foram considerados respondedores clínicos os doentes com melhoria da classe funcional da NYHA superior ou igual a uma classe. Classificaram-se como respondedores ecocardiográficos os doentes com redução do volume telesistólico do ventrículo esquerdo  $\geq 15\%$  e/ou melhoria da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo  $\geq 25\%$ .

Os doentes foram seguidos regularmente em consulta de dispositivos cardíacos implantados cada 3-4 meses ou o mais cedo possível após terapêutica espontânea do CDI ou síncope, para interrogação do dispositivo e obtenção dos electrogramas registados. Todos os doentes têm um seguimento superior a seis meses e a maioria (82%) estava medicada com bloqueador beta (79%) e/ou amiodarona (16%). A incidência de TerAp pelo CDI foi avaliada por análise dos electrogramas armazenados, por dois electrofisiologistas experientes. As TerAp foram definidas como terapêutica de  *pacing*  anti-taquicardia (PAT) ou choque por taquidisritmia ventricular. As terapêuticas foram classificadas como inapropriadas se desencadeadas por taquicardias supra-ventriculares, taquicardia ventricular não mantida, *oversensing* da onda T ou quando secundárias a disfunção do eléctrodo.

### Análise estatística

As variáveis contínuas estão expressas como média  $\pm$  desvio padrão (mediana se distribuição não normal) e foram comparadas

ization or significant coronary artery disease documented by coronary angiography.

Transthoracic echocardiographic study was performed with a Vivid 7 scanner (GE Vingmed) in M-mode, two-dimensional and conventional Doppler modes, as well as tissue Doppler imaging (TDI) of the mitral annulus, before and 6 months after implantation. TDI analysis was performed offline, and E' and S' were calculated as the mean values between the septal and lateral mitral annulus. Clinical responders were defined as patients with improvement in NYHA class of  $\geq 1$ , and echocardiographic responders as those with a decrease in left ventricular end-systolic volume of  $\geq 15\%$  and/or an increase in left ventricular ejection fraction of  $\geq 25\%$ .

The patients were monitored in the ICD clinic every 3-4 months or as soon as possible after spontaneous ICD therapy or syncope, to interrogate the device and download the stored electrograms. Follow-up was at least 6 months in all patients; most (82%) were taking beta-blockers (79%) and/or amiodarone (16%). The incidence of appropriate therapies was assessed by two experienced electrophysiologists on the basis of the stored electrograms. AT were defined as antitachycardia pacing or shocks due to ventricular tachyarrhythmia; therapy was defined as inappropriate if it was triggered by supraventricular tachycardia, nonsustained ventricular tachycardia or T-wave oversensing, or if caused by electrode dysfunction.

### Statistical analysis

Continuous variables are expressed as means  $\pm$  standard deviation (medians in the case of non-normal distribution) and were compared using the Student's t test or the Mann-Whitney test as appropriate. Categorical variables are expressed as percentages and were compared using the chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. The E/E' ratio before and after implantation did not have a normal distribution and was therefore subjected to logarithmic transformation to obtain normality, and was then used for univariate analysis. Receiver operating charac-

com o teste t de Student ou Mann-Whitney (quando apropriado). As variáveis categóricas estão expressas como percentagem e foram comparadas com os testes Qui-quadrado / Fischer, consoante adequado. A relação E/E' pré e pós-implantação não têm distribuição normal, pelo que se efectuou transformação logarítmica para melhorar a normalidade e subsequentemente utilizada para análise univariada. Efectuou-se análise das curvas *Receiver Operator Curve* (ROC) para identificar o limiar discriminatório das variáveis que melhor permitem prever a ocorrência de TerAp. Foram efectuadas análise univariada e multivariada de regressão logística para identificar as variáveis ecocardiográficas predizentes de TerAp. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Foi utilizado o programa SPSS versão 12.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois) para a análise estatística.

## RESULTADOS

Incluíram-se na análise 38 doentes submetidos a implantação de TRC-D com sucesso, com idade média de  $60 \pm 12$  anos, sendo 63% sexo masculino. O seguimento está disponível em todos os doentes com uma média de  $471 \pm 323$  dias (mediana 425 dias).

As características dos doentes estão descritas na Tabela I. Ocorreram TerAp em 21% dos doentes. Em 74% dos doentes foi considerado haver resposta clínica e em 55% resposta ecocardiográfica, não se tendo verificado óbitos durante o seguimento. Nos indivíduos com TerAp, o número de respondedores clínicos é menor, sem diferenças estatisticamente significativas de remodelagem reversa. O diâmetro telediastólico e telesistólico do ventrículo esquerdo (DTDVE / DTSVE) pré e pós-implantação, a fracção de ejeção ventricular esquerda após implantação, a diferença da fracção de ejeção e o E' e S' por DTI após implantação foram mais favoráveis no grupo sem TerAp, embora apenas o DTDVE pré e DTSVE após implantação tenham atingido significado estatístico. Não se verificam diferenças significativas em relação aos volumes ventriculares e restantes parâmetros.

teristic (ROC) curves were constructed to identify the cut-off values for echocardiographic variables that best predict AT. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify echocardiographic variables predictive of AT. A p value of  $<0.05$  was considered statistically significant. The statistical analysis was performed using SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## RESULTS

We analyzed 38 patients with successful CRT-D implantation (mean age  $60 \pm 12$  years, 63% male). Follow-up was complete in all patients (mean  $471 \pm 323$  days, median 425 days).

Patient characteristics are shown in Table I. AT occurred in 21% of patients. The rate of clinical response was 74% and that of echocardiographic response was 55%; there were no deaths during follow-up. Among individuals with AT, there were fewer clinical responders, while there was no statistically significant difference in reverse modeling. Left ventricular end-diastolic and end-systolic diameter (LVEDD and LVESD) before and after CRT-D implantation, LV ejection fraction after implantation, difference in ejection fraction, and E' and S' by TDI after implantation were more favorable in the group without AT, although only LVEDD before implantation and LVESD after implantation reached statistical significance. No significant differences were seen in ventricular volume or other parameters.

On ROC curve analysis, the parameters that correlated best with occurrence of AT were LVEDD before implantation (area under the curve [AUC] 0.75, 95% confidence interval [CI] 0.58-0.93,  $p=0.029$ , with a threshold of 83.5 mm, 75% sensitivity and 67% specificity) and LVESD after implantation (AUC 0.76, 95% CI 0.60-0.91,  $p=0.028$ , with a threshold of 56 mm, 100% sensitivity and 43% specificity).

Tabela I – Características demográficas, clínicas e ecocardiográficas dos doentes

	<b>TerAp</b> <b>n=8</b>	<b>Sem TerAp</b> <b>n=30</b>	<b>p</b>
Idade (anos)	61 ± 13	59 ± 12	NS
Sexo Masculino n(%)	88	57	NS
Isquémico (%)	38	27	NS
QRS basal (ms)	183 ± 38	183 ± 27	NS
DTDVE (mm)	86 ± 8	76 ± 11	0,028
DTSVE (mm)	70 ± 8	63 ± 11	0,064
VTDDVE (ml)	232 ± 64	224 ± 88	NS
VTSVE (ml)	177 ± 62	167 ± 76	NS
Fracção ejeção (%)	26 ± 6	25 ± 6	NS
E' (ms)	3,4 ± 2,0	4,2 ± 2,1	NS
S' (ms)	2,8 ± 2,5	2,4 ± 1,1	NS
E/E'	39 ± 24	34 ± 34	NS
DTDVE pós (mm)	81 ± 8	72 ± 14	0,076
DTSVE pós (mm)	66 ± 14	56 ± 14	0,026
VTDDVE pós (ml)	228 ± 49	191 ± 90	NS
VTSVE pós (ml)	175 ± 35	138 ± 76	0,089
Fracção ejeção (%)	24 ± 6	34 ± 14	0,076
Δ Fracção ejeção (%)	4	25	0,070
E' pós (ms)	3,5 ± 1,6	4,8 ± 1,3	0,096
S' pós (ms)	2,8 ± 1,3	4,0 ± 1,4	0,076
E/E' pós	32 ± 32	20 ± 14	NS
Remodelagem inversa (%)	38	60	NS
Respondedor clínico (%)	38	83	0,030
Seguimento (dias, mediana)	642	404	NS

DTDVE - Diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo; DTSVE - Diâmetro telesistólico do ventrículo esquerdo; VTDDVE - Volume telediastólico do ventrículo esquerdo; VTSVE - Volume telesistólico do ventrículo esquerdo; Δ - Diferença Pré-Prós

Table I – Demographic, clinical and echocardiographic characteristics of the study population

	<b>AT</b> <b>n=8</b>	<b>No AT</b> <b>n=30</b>	<b>p</b>
Age (years)	61±13	59±12	NS
Male (%)	88	57	NS
Ischemic etiology (%)	38	27	NS
Baseline QRS (ms)	183±38	183±27	NS
LVEDD (mm)	86±8	76±11	0.028
LVESD (mm)	70±8	63±11	0.064
LVEDV (ml)	232±64	224±88	NS
LVESV (ml)	177±62	167±76	NS
Ejection fraction (%)	26±6	25±6	NS
E' (ms)	3.4±2.0	4.2±2.1	NS
S' (ms)	2.8±2.5	2.4±1.1	NS
E/E'	39±24	34±34	NS
LVEDD post (mm)	81±8	72±14	0.076
LVESD post (mm)	66±14	56±14	0.026
LVEDV post (ml)	228±49	191±90	NS
LVESV post (ml)	175±35	138±76	0.089
Ejection fraction post (%)	24±6	34±14	0.076
Δ ejection fraction (%)	4	25	0.070
E' post (ms)	3.5±1.6	4.8±1.3	0.096
S' post (ms)	2.8±1.3	4.0±1.4	0.076
E/E' post	32±32	20±14	NS
Reverse remodeling (%)	38	60	NS
Clinical responder (%)	38	83	0.030
Follow-up (days, median)	642	404	NS

AT: appropriate therapies; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVESV: left ventricular end-systolic volume; post: after implantation; Δ difference between and after implantation

Por análise das curvas ROC para os diversos parâmetros, os que melhor se relacionaram com a ocorrência de TerAp foram o DTDVE pré-implantação (AUC 0,75, IC 95% 0,58 – 0,93, p=0,029, com um limiar de 83,5 mm - sensibilidade de 75% e especificidade de 67%) e o DTSVE após implantação (AUC 0,76, IC 95% 0,60 – 0,91, p=0,028, com limiar 56 mm - sensibilidade de 100% e especificidade de 43%).

Por análise univariada de regressão logística, apenas o DTDVE pré-implantação e o E' após implantação foram preditores de TerAp (*Tabela II*), que permaneceram como preditores independentes após análise multivariada: DTDVE, OR 1,24, IC 95% 1,04 – 1,48, p=0,019; E' pós, OR 0,27, IC 95% 0,09 – 0,76, p=0,014. Também o S' após implantação mostrou uma tendência para ser preditor de melhor prognóstico na análise univariada, contudo não é preditor independente após ajuste multivariado.

## DISCUSSÃO

A terapêutica com CDI representa um avanço importante na prevenção da morte sú-

On univariate logistic regression analysis, only LVEDD before implantation and E' after implantation predicted AT (*Table II*) and remained as independent predictors of AT after multivariate analysis: LVEDD (OR 1.24, 95% CI 1.04-1.48, p=0.019) and post-implantation E' (OR 0.27, 95% CI 0.09-0.76, p=0.014). Post-implantation S' also showed a tendency to predict better outcome on univariate analysis but was not an independent predictor following multivariate adjustment.

## DISCUSSION

The development of the implantable cardioverter-defibrillator was a significant advance in the prevention of sudden cardiac death, particularly in patients with LV dysfunction, who are at high risk for ventricular tachyarrhythmias<sup>(2)</sup>. However, the ICD only prevents sudden death; it does not significantly improve patients' quality of life. The introduction of cardiac resynchronization therapy has led to improvements in both morbidity and mortality<sup>(4)</sup>. The population with indication for CRT are also candidates for ICD, and hence implantation of combined devices has increased in recent years.

*Tabela II* – Análise univariada de regressão logística para preditores de TerAp

	OR	IC 95%	P
DTDVE	1,12	1,01 - 1,23	0,032
VTSVE	1,08	0,99 - 1,18	0,087
VTDE	1,00	0,99 - 1,01	NS
VTSVE	1,00	0,99 - 1,01	NS
Fracção ejeção	1,01	0,88 - 1,16	NS
E'	0,80	0,51 - 1,24	NS
S'	1,18	0,71 - 1,96	NS
E/E'	1,00	0,98 - 1,03	NS
DTDVE pós	1,06	0,99 - 1,14	0,105
VTSVE pós	1,08	1,00 - 1,18	0,063
VTDE pós	1,01	1,00 - 1,02	NS
VTSVE pós	1,01	1,00 - 1,02	NS
Fracção ejeção pós	0,92	1,00 - 1,02	0,078
Δ VTDE	0,09	0,04 - 2,38	NS
Δ VTSVE	0,09	0,005 - 1,41	0,086
Δ Fracção ejeção	0,30	0,06 - 1,41	NS
E' pós	0,46	0,22 - 0,96	0,086
E'/E pós	1,03	0,99 - 1,06	NS
S' pós	0,51	0,25 - 1,02	0,057
Δ S'	0,19	0,03 - 1,41	0,105
Remodelagem inversa	0,40	0,08 - 3,00	NS

DTDVE - Diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo; DTSVE - Diâmetro telesistólico do ventrículo esquerdo; VTDE - Volume teledistólico do ventrículo esquerdo; VTSVe - Volume telesistólico do ventrículo esquerdo; Δ - Diferença Pré-Prós.

Table II – Univariate logistic regression analysis for predictors of appropriate therapies

	OR	95% IC	p
LVEDD	1.12	1.01 - 1.23	0.032
LVESD	1.08	0.99 - 1.18	0.087
LVEDV	1.00	0.99 - 1.01	NS
LVESV	1.00	0.99 - 1.01	NS
Ejection fraction	1.01	0.88 - 1.16	NS
E'	0.80	0.51 - 1.24	NS
S'	1.18	0.71 - 1.96	NS
E/E'	1.00	0.98 - 1.03	NS
LVEDD post	1.06	0.99 - 1.14	0.105
LVESD post	1.08	1.00 - 1.18	0.063
LVEDV post	1.01	1.00 - 1.02	NS
LVESV post	1.01	1.00 - 1.02	NS
Ejection fraction post	0.92	1.00 - 1.02	0.078
Δ LVEDV	0.09	0.04 - 2.38	NS
Δ LVESV	0.09	0.005 - 1.41	0.086
Δ Ejection fraction	0.30	0.06 - 1.41	NS
E' post	0.46	0.22 - 0.96	0.086
E'/E post	1.03	0.99 - 1.06	NS
S' post	0.51	0.25 - 1.02	0.057
Δ S'	0.19	0.03 - 1.41	0.105
Reverse remodeling	0.40	0.08 - 3.00	NS

CI: - confidence interval; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVESV: left ventricular end-systolic volume; OR: odds ratio; post: after implantation; Δ: difference between before and after implantation

bita cardíaca, em particular em doentes com disfunção ventricular esquerda, onde o risco de taquidisritmia ventricular é elevado<sup>(2)</sup>. Contudo, o CDI apenas previne a morte súbita, não tendo papel significativo na qualidade de vida desta população de doentes. A introdução da TRC veio permitir não só melhorias em termos de morbilidade mas também da mortalidade<sup>(4)</sup>. A população com indicação para TRC é também alvo para CDI, pelo que a implantação de dispositivos combinados tem vindo a crescer nos últimos anos.

Uma das questões que se colocam nesta população é a de que com a TRC e a melhoria ecocardiográfica, teoricamente poderia haver redução da incidência de taquidisritmias ventriculares e das TerAp, dispensando assim a necessidade de CDI associado. Num estudo prévio em doentes submetidos a *upgrade* de CDI para TRC-D, os autores concluíram que a TRC não reduziu a frequência de arritmias ventriculares ou de terapêuticas apropriadas pelo dispositivo<sup>(7)</sup>. Um outro estudo maior em doentes submetidos a TRC-D (uma população com características muito semelhantes a do presente estudo, embora incluindo 30% de

One question concerning this population is whether CRT and consequent echocardiographic improvement would be reflected in a reduction in ventricular tachyarrhythmias and hence in appropriate therapies, which would render the ICD unnecessary. In a study in patients undergoing upgrade from ICD to CRT-D, CRT did not reduce the frequency of ventricular arrhythmias or AT<sup>(7)</sup>. A larger study in a population undergoing CRT-D implantation with similar characteristics to those of the present study, although including 30% for secondary prevention, set out to determine whether combined CRT and ICD would be beneficial. It concluded that clinical responders had fewer episodes of ventricular tachyarrhythmia than non-responders<sup>(8)</sup>, as also seen in our series. Improvement in NYHA class was associated with reduced occurrence of ventricular fibrillation and tachycardia (p=0.004). However, during a 6-month follow-up, 20% of patients received AT, a similar figure to that in our study, although our follow-up was slightly longer. In an Italian registry with a 12-month follow-up, responders (defined as those with a reduction in



doentes em prevenção secundária), que procurou estudar se a associação de CDI a TRC traria benefício, concluiu que os doentes respondedores clínicos apresentam menos episódios de taquidismias ventriculares do que os não respondedores<sup>(8)</sup> (verificando-se o mesmo na nossa série). A melhoria de classe funcional NYHA associou-se a redução da ocorrência de fibrilhação e taquicardia ventricular ( $p=0,004$ ). Contudo, aos seis meses de seguimento, 20% dos doentes receberam TerAp, um valor semelhante ao obtido no nosso estudo, embora o nosso seguimento seja um pouco mais longo. Num registo italiano com seguimento a 12 meses, os respondedores (definido como redução do volume telesistólico do ventrículo esquerdo – VTSVE -  $\geq 10\%$ ) tiveram menos TerAp (32% versus 43%,  $p=0,024$ ), mas nenhum parâmetro foi identificado como predizente de arritmias ventriculares<sup>(9)</sup>. A redução do VTSVE  $\geq 13\%$  foi o que apresentou melhor sensibilidade (58%) e especificidade (54%) para identificar redução de arritmias ventriculares. Contudo, nenhum destes estudos avaliou eventuais critérios para otimizar a escolha do tipo de dispositivo (TRC, CDI ou TRC-D).

O nosso estudo procurou identificar eventuais variáveis ecocardiográficas que permitissem prever a ocorrência de TerAp e assim favorecer a utilização de dispositivos combinados. A taxa de TerAp foi de 21%, mais frequente nos doentes não respondedores. De todos os parâmetros analisados, apenas o DTDVE pré-implantação (em especial nos doentes com DTDVE  $> 83,5$  mm) e o E' do anel mitral após implantação se associaram significativamente e independentemente a TerAp. O facto de se identificar remodelagem reversa não foi factor predizente de aumento ou redução de TerAp. Podemos especular que os doentes com TerAp seriam um grupo com maior substrato arritmico (uma vez que as medições basais mostram maiores dimensões ventriculares), podendo traduzir uma fase mais avançada da sua doença. A implantação de dispositivos combinados com desfibrilhador parece adequada, porque uma percentagem significativa de doentes recebem TerAp a médio-prazo, e o DTDVE foi o único factor

LVESV of  $\geq 10\%$ ) less often had AT (32% vs. 43%,  $p=0.024$ ), but no parameter was identified as predictive of ventricular arrhythmias (9). A reduction of  $\geq 13\%$  in LVESV had the highest sensitivity (58%) and specificity (54%) in identifying a reduction in ventricular arrhythmias. However, none of these studies assessed possible criteria for selecting the type of device (CRT, ICD or CRT-D).

Our study aimed to identify the echocardiographic variables that predict the occurrence of AT and thus support the use of combined devices. The rate of AT was 21%, and was higher among non-responders. Of the parameters analyzed, only LVEDD before implantation (especially in patients with LVEDD  $> 83.5$  mm) and mitral annulus E' after implantation were associated significantly and independently with AT. Reverse remodeling was not a predictor of increased or reduced AT. We may speculate that the group with AT had a larger arrhythmic substrate, since baseline assessment showed them to have greater ventricular dimensions, which could reflect more advanced disease.

The implantation of combined CRT and defibrillator devices appears to have been appropriate, since a significant proportion of patients received AT in the medium term, and LVEDD was the only pre-implantation predictor of AT. This study highlights the need for combined CRT-D in all patients with indication for ICD, especially in those with severe LV dilatation.

## LIMITATIONS

The principal limitation is that of the relatively small population, which limits the study's statistical power.

It was not possible to include all consecutive patients implanted with CRT-D in our hospital, since some had undergone pre-implantation assessment in other departments, and in some cases the follow-up echocardiographic assessments were performed in other hospitals. A further limitation is the retrospective nature of the study.

Not all patients underwent echocardi-

predizente pré implantação das TerAp. Este trabalho reforça a necessidade de terapêutica combinada CRT-D em todos os doentes com indicação para CDI, em especial nos doentes com corações muito dilatados.

## LIMITAÇÕES

A primeira limitação está relacionada com a amostra populacional avaliada, que é relativamente reduzida, limitando assim o poder estatístico.

Não foi possível incluir na presente análise todos os doentes consecutivos com implantação de CRT-D no nosso hospital, uma vez que alguns efectuaram avaliação pré-implantação em outros serviços ou por uma questão de seguimento, os ecocardiogramas após implantação foram efectuados em outros hospitais. Outra limitação está relacionada com o carácter retrospectivo deste trabalho.

Não se efectuou avaliação ecocardiográfica sistemática a todos os doentes ao primeiro ano após implantação, o que permitiria identificar os casos de remodelagem reversa tardia o que teria sido também interessante de analisar.

O seguimento mediano do estudo foi de 14 meses, o que é cerca de metade do tempo de seguimento da extensão do estudo CARE-HF, no qual se demonstrou que o benefício relativamente a morte súbita pode ser um fenómeno tardio, pelo que um estudo mais prolongado poderá revelar resultados mais favoráveis<sup>(10)</sup>.

## CONCLUSÃO

Nos doentes submetidos a TRC-D, os episódios de taquidismias ventriculares ocorrem numa percentagem importante de doentes, particularmente nos doentes com ventrículos mais dilatados, independentemente da resposta ecocardiográfica, reforçando a importância da utilização de dispositivos combinados com capacidade para cardioversão-desfibrilhação.

graphic assessment at one year, which would have enabled us to identify late reverse remodeling and might have provided useful information.

Median follow-up was 14 months, about half of that in the CARE-HF study (10), which showed that the beneficial effect on sudden death can be a late phenomenon, and so a longer study could produce more favorable results.

## CONCLUSION

In patients treated with CRT-D, episodes of ventricular tachyarrhythmia occur in a significant percentage of patients, particularly in those with severe LV dilatation, independently of echocardiographic response. This highlights the importance of combined devices with defibrillation capability.

Pedido de Separatas  
Address for Reprints

Ana Teresa Timóteo  
Serviço Cardiologia  
Rua Santa Marta, 1169-024 Lisboa  
Tel. + 351 213 594 000  
e-mail: ana\_timoteo@yahoo.com

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 – The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillator (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillator in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmia. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1576-83.
- 2 – Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML. Analysis of mortality events in the MADIT-II trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1459-65.
- 3 – Cowie M, Mostard A, Wood D, Deckers J, Poole-Wilson P, Sutton G. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997; 18: 208-23.
- 4 – Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al., for the MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1845-53.
- 5 – Bank AJ, Kaufman CL, Kelly AS, et al. Results of the PROspective MINnesota Study of ECHO/TDI in Cardiac Resynchronization Therapy (PROMISE-CRT) Study. *J Cardiac Fail.* 2009; 15: 401-9.
- 6 – Varcas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2256-95.
- 7 – Lin G, Rea RF, Hammill SC, Hayes DL, Brady PA. Effect of cardiac resynchronisation therapy on occurrence of ventricular arrhythmia in patients with implantable cardioverter defibrillator undergoing upgrade to cardiac resynchronisation therapy device. *Heart.* 2008; 94: 186-90.
- 8 – Lepillier A, Piot O, Gerritse B, et al. Relationship between New York Heart Association class change and ventricular tachyarrhythmia occurrence in patients treated with cardiac resynchronisation plus defibrillator. *Europace.* 2009; 11: 80-5.
- 9 – Di Biase L, Gasparini M, Lunati M, et al. Antiarrhythmic effect of reverse ventricular remodeling induced by cardiac resynchronization therapy: the Insync ICD Implantable Cardioverter-Defibrillator Italian Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2008 52: 1442-9.
- 10 – Cleland J, Daubert J, Erdmann E, et al. Long-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.