

Benefícios da terapêutica de ressincronização cardíaca na «miocardiopatia muito dilatada» [23]

ANA LOUSINHA, MÁRIO M. OLIVEIRA, JOANA FELICIANO, ANA GALRINHO, LUÍSA MOURA BRANCO, PEDRO SILVA CUNHA, HAMAD HAMAD, RUBEN RAMOS, JOÃO ABREU, ANA LEAL, SOFIA SANTOS, RUI SOARES, MANUEL NOGUEIRA DA SILVA, RUI CRUZ FERREIRA

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2011; 30 (03): 283-294

RESUMO

Introdução: Diversos estudos clínicos têm procurado encontrar parâmetros que possam prever a resposta à terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) em doentes com insuficiência cardíaca no contexto de miocardiopatia isquémica e não isquémica.

Um dos marcadores ecocardiográficos apontado, pela facilidade de obtenção e reprodutibilidade, é o diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo (DTDVE).

Objectivo: estudar a resposta à TRC em doentes com miocardiopatia muito dilatada, ou seja, doentes em estadios mais avançados da patologia, analisando a taxa de respondedores e a incidência de remodelagem inversa em dois grupos divididos com base no DTDVE.

População e métodos: análise retrospectiva de 71 doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda grave (65% do sexo masculino; 62±11 anos; 93% em classe funcional NYHA ≥III, 31% de etiologia isquémica, fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE) de 25,6±6,8%; 32% em fibrilhação auricular; wQRS 176±31 ms) submetidos a TRC. Vinte e dois (31%) apresentavam DTDVE ≥45mm/m² (49,2±3,5 mm/m²) (grupo A, miocardiopatia muito

Benefits of cardiac resynchronization therapy in “very dilated cardiomyopathy”

ABSTRACT

Introduction: Recent clinical trials have studied parameters that could predict response to cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with advanced heart failure. Left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD) is regarded as a possible predictor of response to CRT.

Objective: To study the response to CRT in patients with very dilated cardiomyopathy, i.e. those at a more advanced stage of the pathology, analyzing both the responder rate and reverse remodeling in two groups of patients classified according to LVEDD.

Methods: We performed a retrospective analysis of 71 patients who underwent CRT (aged 62±11 years; 65% male; 93% in NYHA functional class ≥III; 31% with ischemic cardiomyopathy; left ventricular ejection fraction [LVEF] 25.6±6.8%; 32% in atrial fibrillation; QRS 176±31 ms). Twenty-two (31%) patients with LVEDD ≥45 mm/m² (49.2±3.5 mm/m²) were considered to have very dilated cardiomyopathy (Group A) and 49 patients had LVEDD >37 mm/m² and <45 mm/m² (39.4±3.8 mm/m²) (Group B). All

dilatada) e 49 doentes tinham DTDVE $>37\text{mm/m}^2$ e $<45\text{mm/m}^2$ ($39,4\pm 3,8\text{mm/m}^2$) (grupo B). Foram analisados os seguintes parâmetros: classe funcional NYHA e, por ecocardiograma, a FEVE e o DTDVE, antes da implantação e seis meses após TRC. Considerámos respondedores clínicos os doentes com melhoria mantida da classe funcional NYHA ≥ 1 , e evidência de remodelagem inversa a melhoria da FEVE $>15\%$ em relação ao valor basal associada a uma diminuição do DTDVE.

Resultados: Não houve diferenças estatisticamente significativas na análise demográfica entre os grupos. Nos primeiros seis meses pós-TRC, houve diminuição do DTDVE ($\Delta 3,7\pm 6,8\text{mm/m}^2$) e aumento da FEVE ($\Delta 8,5\pm 11,8\%$), com uma percentagem global de respondedores de 79%. A percentagem de respondedores clínicos foi superior no grupo A (96% vs. 72%, $p<0,05$). A percentagem de doentes com remodelagem inversa foi semelhante nos dois grupos (64% versus 73%, $p=\text{NS}$), bem como a melhoria da FEVE ($\Delta 6,3\pm 11\%$ versus $\Delta 9,6\pm 12\%$; $p=\text{NS}$) e a diminuição do DTDVE ($\Delta 3,7\pm 5,5\text{mm/m}^2$ versus $\Delta 3,7\pm 7,4\text{mm/m}^2$; $p=\text{NS}$).

Conclusão: Na população estudada, a incidência de respondedores com remodelagem inversa após TRC foi elevada. Embora os doentes com miocardiopatia muito dilatada apresentem mais frequentemente melhoria da classe funcional, a remodelagem inversa foi semelhante em ambos os grupos.

Palavras Chave:

Miocardiopatia muito dilatada; Insuficiência cardíaca; Terapêutica de ressincronização cardíaca.

patients were assessed by two-dimensional echocardiography at baseline and six months after CRT. The following parameters were analyzed: NYHA functional class, LVEF and LVEDD. Responders were defined clinically (improvement of ≥ 1 NYHA class) and by echocardiography, with a minimum 15% increase over baseline LVEF combined with a reduction in LVEDD (reverse remodeling).

Results: There were no significant differences in baseline demographic characteristics between the two groups. At six-month follow-up, we observed an improvement in LVEF ($\Delta 8.5\pm 11.8\%$) and a reduction in LVEDD ($\Delta 3.7\pm 6.8\text{mm/m}^2$), with fifty-seven (79%) patients being classified as clinical responders. The percentage of patients with reverse remodeling was similar in both groups (64% vs. 73%, $p=\text{NS}$), as were percentages of improved LVEF ($\Delta 6.3\pm 11\%$ vs. $\Delta 9.6\pm 12\%$; $p=\text{NS}$) and decreased LVEDD ($\Delta 3.7\pm 5.5\text{mm/m}^2$ vs. $\Delta 3.7\pm 7.4\text{mm/m}^2$; $p=\text{NS}$). We found a higher percentage of clinical responders in patients with very dilated cardiomyopathy (96% vs. 72%, $p<0.05$).

Conclusion: In this study, a significant number of responders showed reverse remodeling after CRT. Although a higher percentage of patients with very dilated cardiomyopathy showed improvement in functional class, the extent of reverse remodeling was similar in both groups.

Key words

Very dilated cardiomyopathy; Heart failure; Cardiac resynchronization therapy

INTRODUÇÃO

As últimas duas décadas foram palco de grandes avanços no tratamento da insuficiência cardíaca crónica, com o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas que aumentaram significativamente a sobrevida média dos doentes com esta patologia⁽¹⁾. Neste

INTRODUCTION

The last two decades have seen considerable advances in the treatment of chronic heart failure (HF), with the development of new therapeutic modalities that have significantly increased the survival of HF patients⁽¹⁾. Among these, cardiac resynchronization ther-

contexto, a terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC) tem demonstrado, em doentes seleccionados, aportar uma melhoria da qualidade de vida e da classe funcional, diminuir o número de hospitalizações relacionadas com a doença e aumentar a sobrevida média dos doentes⁽²⁻⁴⁾.

Diversos estudos clínicos têm procurado encontrar parâmetros que possam predizer a resposta à TRC em doentes com miocardiopatia não isquémica e isquémica.

Um dos marcadores ecocardiográficos que tem sido apontado, pela facilidade de obtenção e reprodutibilidade, é o diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo (DTDVE)⁽⁵⁾. Doentes com DTDVE muito aumentados podem não responder tão adequadamente à TRC⁽⁵⁾, o que já foi apontado como um dos marcadores de menor resposta a esta terapêutica. De acordo com a literatura, considera-se que o ventrículo esquerdo está gravemente dilatado quando a razão do DTDVE / superfície corporal (SC) é superior a 38 ou 37 mm/m², respectivamente para o sexo masculino e feminino⁽⁶⁾. No entanto, o conceito de Miocardiopatia Muito Dilatada, designação que vários investigadores já utilizaram nos seus trabalhos^(7,8), não está contemplado nesta definição, pressupondo valores superiores a estes.

No presente estudo, procurámos analisar o impacto do DTDVE na resposta à TRC, quer na taxa de respondedores clínicos, quer na incidência de remodelagem inversa.

METODOLOGIA

Foram avaliados retrospectivamente 71 doentes do nosso serviço com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica ventricular esquerda grave que, segundo as indicações vigentes, foram submetidos a TRC. Foram incluídos todos os doentes consecutivos submetidos a esta terapêutica entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2008. A população era constituída por doentes maioritariamente em Classe III-IV da NYHA (7% em classe II), sob terapêutica médica otimizada, com fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)

apy (CRT) has been shown to improve quality of life and functional class in selected patients, as well as reducing hospitalizations due to HF and increasing survival⁽²⁻⁴⁾.

Recent clinical trials have studied parameters that could predict response to CRT in patients with non-ischemic and ischemic cardiomyopathy.

One echocardiographic parameter proposed is left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), due to its ease of assessment and reproducibility and because patients with increased LVEDD appear to respond less well to CRT⁽⁵⁾. Severe left ventricular dilatation is considered to be present when the relationship between LVEDD and body surface area (BSA) is more than 38 or 37 mm/m², in men and women respectively⁽⁶⁾. However, the concept of “very dilated cardiomyopathy”, a term employed by some authors^(7,8), is based on higher values and hence is not covered by this definition.

The aim of the present study was to assess the impact of LVEDD on CRT response, analyzing both the rate of clinical responders and reverse remodeling.

METHODS

We performed a retrospective analysis of 71 consecutive patients who underwent CRT in our department according to current indications for HF with severe left ventricular systolic dysfunction between January 2006 and December 2008. Most patients were in NYHA class III-IV (7% in class II) under optimized medical therapy, and had left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$, LVEDD ≥ 55 mm and mean QRS interval of ≥ 120 ms⁽⁹⁾.

Data were collected by reviewing the patients' medical records (hospitalization and outpatient) and from the department's computerized database.

All patients were assessed clinically and echocardiographically prior to device implantation and at six-month follow-up, including NYHA functional class, LVEF and LVEDD.

The echocardiographic exams were per-

$\leq 35\%$, DTDVE $\geq 55\text{mm}$ e duração média do QRS $\geq 120\text{ms}$ ⁽⁹⁾.

A colheita de dados foi efectuada através da revisão dos processos clínicos dos doentes (do internamento e da consulta) e a partir de uma base de dados informatizada do Serviço.

Todos os doentes foram avaliados clinicamente e por ecocardiografia antes da implantação do dispositivo e aos seis meses de *follow-up*. Foi considerada a classe funcional NYHA e na avaliação ecocardiográfica quantificaram-se a FEVE e o DTDVE.

O estudo ecocardiográfico foi efectuada por dois operadores experientes, utilizando um ecocardiógrafo General Electric - Vivid 7.

As medidas em modo-M foram obtidas de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Ecocardiografia ⁽¹⁰⁾. A FEVE do ventrículo esquerdo foi determinada pelo método biplanar de Simpson ⁽⁶⁾.

DEFINIÇÕES

Miocardiopatia muito dilatada:

Esta entidade não se encontra claramente definida na literatura vigente.

No nosso estudo, definiu-se como miocardiopatia muito dilatada a existência de um DTDVE (mm) / SC igual ou superior a 45mm/m^2 .

Este valor foi obtido da seguinte forma: sendo consensual que DTDVE de 70 a 75mm correspondem a ventrículos esquerdos muito dilatados ⁽⁶⁾, foi considerada a média desse intervalo, ou seja, DTDVE de 72,5 mm; em seguida, foi calculada a média da SC da população do nosso centro hospitalar referenciada para estudo ecocardiográfico – considerando o peso e altura médios da população, foi aplicada a fórmula para a área de SC e o valor obtido foi de $1,6\text{m}^2$. Assim, DTDVE / SC média = $72,5\text{mm} / 1,6\text{m}^2 = 45\text{mm/m}^2$.

De acordo com estes valores foram definidos dois grupos de estudo: grupo A - DTDVE igual ou superior a 45mm/m^2 , doentes com miocardiopatia muito dilatada; grupo B - DTDVE de 37 a 45mm/m^2 , doentes com miocardiopatia dilatada.

formado por dois operadores experientes, usando um General Electric Vivid 7 sistema de ultrassom.

M-mode measurements were obtained in accordance with European Society of Echocardiography recommendations ⁽¹⁰⁾. LVEF was determined using Simpson's biplane method ⁽⁶⁾.

DEFINIÇÕES

Very dilated cardiomyopathy

There is as yet no single accepted definition of this entity. For the purposes of our study, it was defined as LVEDD / BSA $\geq 45\text{mm/m}^2$, calculated on the following basis: an LVEDD of 70-75 mm is generally agreed to correspond to a very dilated left ventricle ⁽⁶⁾, and so a mean of 72.5 mm was used; the mean BSA of patients referred to our center for echocardiographic study was then calculated based on their mean weight and height, resulting in a figure of 1.6m^2 . Thus, LVEDD / mean BSA = $72.5\text{mm} / 1.6\text{m}^2 = 45\text{mm/m}^2$.

The study population was divided into two groups accordingly: group A - LVEDD $\geq 45\text{mm/m}^2$ (patients with very dilated cardiomyopathy); and group B - LVEDD 37-45 mm/m^2 (patients with dilated cardiomyopathy).

Individual BSA did not vary significantly during six-month follow-up.

Response to CRT

CRT response was determined on the basis of clinical response (NYHA functional class) and echocardiographic evidence of reverse remodeling.

Responders were defined clinically as those showing sustained improvement of ≥ 1 NYHA class.

Reverse remodeling was defined as a minimum 15% increase in LVEF combined with a $\geq 15\%$ reduction in LVEDD ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Statistical analysis

Patients' clinical and demographic characteristics (of the overall population and of the two groups) were analyzed using the chi-square test for dichotomous or categorical variables and the Student's t test for quantitative variables (expressed as means \pm standard deviation).

A área de superfície corporal individual não sofreu variações entre os zero e os seis meses.

Resposta à TRC:

A resposta à TRC foi analisada segundo a resposta clínica (classe funcional da NYHA) e a evidência ecocardiográfica de remodelagem inversa.

Definiu-se como respondedor clínico o doente com melhoria mantida da classe funcional NYHA igual ou superior a um.

Considerou-se remodelagem inversa a melhoria da FEVE superior a 15% associada a uma diminuição do DTDVE maior ou igual a 15%⁽¹⁰⁻¹²⁾.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características clínicas e demográficas dos doentes (da população basal e na comparação entre grupos) foram analisadas utilizando para as variáveis dicotómicas ou categóricas o teste do qui-quadrado e para as quantitativas (expressas sob a forma de média \pm desvio padrão) o teste de T de Student.

Para as alterações nos parâmetros definindo a resposta à TRC aos seis meses de *follow-up* (melhoria da classe funcional e evidência de remodelagem inversa), utilizou-se o teste exacto de Fisher.

Considerou-se $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Toda a análise estatística foi efectuada utilizando software SPSS, versão 15.0.

RESULTADOS

As características clínicas e demográficas basais da população estudada estão apresentadas no Quadro I.

A idade média era de 62 anos, sendo a maioria dos doentes (65%) do sexo masculino; 93% estavam em classe funcional III ou IV da NYHA. A etiologia era isquémica em 31% dos casos. O valor médio da FEVE de 25%. Relativamente aos achados electrocardiográficos

Fisher's exact test was used to analyze changes in the parameters defining CRT response at six-month follow-up (improved functional class and evidence of reverse remodeling).

A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

The statistical analysis was performed using SPSS version 15.0.

RESULTS

The demographic and baseline clinical characteristics of the study population are shown in Table I.

Patients' mean age was 62 years and 65% were male; 93% were in NYHA functional class III or IV, 31% had ischemic cardiomyopathy, and mean LVEF was 25%. With regard to electrocardiographic findings, 32% were in atrial fibrillation and mean QRS interval was 176 ± 31 ms.

Mean LVEDD was 76 mm, which corresponds to very dilated cardiomyopathy if BSA is not taken into account.

Twenty-two patients (31%) were considered to have very dilated cardiomyopathy (group A), and the remainder made up group B (dilated cardiomyopathy) (Table II).

With the exception of LVEDD, which was higher in group A (80.8 ± 9.5 mm vs. 75.0 ± 8.9 mm; $p = 0.02$), no statistically significant differences were observed between the groups in terms of clinical and demographic characteristics.

At six-month follow-up after CRT (Table III), there was a reduction in LVEDD ($\Delta 3.7 \pm 6.8$ mm/m²) and a 9% increase in mean LVEF ($\Delta 8.5 \pm 11.8\%$) in the total population. The overall percentage of clinical responders was 79%, with 56% showing evidence of reverse remodeling.

The percentage of patients with reverse remodeling was similar in both groups (Table IV), as were percentages of improved LVEF and decreased LVEDD. However, the percentage of clinical responders was significantly higher in group A (96% vs. 72%, $p = 0.02$).

We also analyzed the agreement between

Quadro I. Características clínicas e demográficas basais da população (n=71)

Idade, anos	62 ± 11
Sexo masculino (%)	65
Classe funcional NYHA III/IV (%)	93
Etiologia (%)	
Isquémica	31
Não isquémica	69
Fibrilhação auricular crónica (>1 ano) (%)	32
Ritmo sinusal (%)	68
Intervalo QRS (mseg)	176 ± 31
Fracção de ejeção (%)	25,6 ± 6,8
DTDVE (mm)	76,8 ± 9,0
DTDVE / SC (mm/m ²)	42,4 ± 5,8
Dimensão da aurícula esquerda (mm)	46,9 ± 7,1

DTDVE – diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo; SC – área de superfície corporal

Table I. Demographic and baseline clinical characteristics of the study population (n=71)

Age, years	62±11
Male (%)	65
NYHA functional class III/IV (%)	93
Etiology (%)	
Ischemic	31
Non-ischemic	69
Chronic atrial fibrillation (>1 year) (%)	32
Sinus rhythm (%)	68
QRS interval (ms)	176±31
Ejection fraction (%)	25.6±6.8
LVEDD (mm)	76.8±9.0
LVEDD / BSA (mm/m ²)	42.4±5.8
Left atrial dimension (mm)	46.9±7.1

BSA: body surface area; LVEDD: left ventricular end-diastolic dimension

ficos, 32% dos doentes estavam em fibrilhação auricular e a duração média do QRS era de 176 ms (176±31).

O valor médio do DTDVE era de 76 mm, valor que entraria na definição de miocardiopatia muito dilatada se não fosse considerada a superfície corporal.

Comparando os dois grupos (*Quadro II*), 22 doentes (31%) foram incluídos no grupo da miocardiopatia muito dilatada (grupo A), e os restantes foram incluídos no grupo B (grupo de miocardiopatia dilatada).

Exceptuando as dimensões do ventrículo esquerdo, superiores no grupo A (80,8 ± 9,5 mm vs 75,0 ± 8,9 mm no grupo B; p 0,02), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na análise das características clínicas e demográficas entre os grupos.

Aos seis meses de *follow-up* pós-TRC (*Quadro III*), na população global verificou-se

clinical response (NYHA functional class) and evidence of reverse remodeling (*Figure I*). In the group with very dilated cardiomyopathy, agreement was 68%, with 14 patients (64%) showing improved NYHA class and reduced LVEDD, and 4% showing no improvement in functional class or evidence of reverse remodeling. Seven patients (32%) showed improved NYHA class but no reverse remodeling.

In group B, there was agreement in 61% of cases, with 26 patients (53%) showing improved NYHA class and reduced LVEDD, and four patients (8%) showing neither improvement in NYHA class nor evidence of remodeling. In this group, 20% presented no clinical improvement despite reverse remodeling.

None of these differences were statistically significant.

Quadro II. Comparação das características basais entre os grupos (n=71)

Variável	Grupo A (n=22)	Grupo B (n=49)	p
Idade, anos	62 ± 12	62 ± 11	0,64
Sexo masculino (%)	55	69	0,35
Classe funcional NYHA III/IV	95	92	1,0
Etiologia (%)			
Isquémica	45	24	0,14
Não isquémica	55	76	
Fibrilhação auricular crónica (%)	18	35	0,26
Ritmo sinusal (%)	82	65	
Intervalo QRS (mseg)	184 ± 20	171 ± 34	0,09
Fracção de ejeção (%)	23,7 ± 6,9	26,5 ± 6,6	0,11
DTDVE (mm)	80,8 ± 9,5	75,0 ± 8,9	0,02
DTDVE / SC (mm/m ²)	49,2 ± 3,5	39,4 ± 3,8	<0,001
Dimensão da aurícula esquerda	47,5 ± 5,7	46,6 ± 7,1	0,7

DTDVE – diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo; SC – área de superfície corporal

Table II. Comparison of baseline characteristics between groups (n=71)

Variable	Group A (n=22)	Grupo B (n=49)	p
Age, years	62±12	62±11	0.64
Male (%)	55	69	0.35
NYHA functional class III/IV (%)	95	92	1.0
Etiology (%)			
Ischemic	45	24	0.14
Non-ischemic	55	76	
Chronic atrial fibrillation (%)	18	35	0.26
Sinus rhythm (%)	82	65	
QRS interval (ms)	184±20	171±34	0.09
Ejection fraction (%)	23.7±6.9	26.5±6.6	0.11
LVEDD (mm)	80.8±9.5	75.0±8.9	0.02
LVEDD (mm) (mm/m ²)	49.2±3.5	39.4±3.8	<0.001
Left atrial dimension	47.5±5.7	46.6±7.1	0.7

BSA: body surface area; LVEDD: left ventricular end-diastolic dimension

uma diminuição do DTDVE ($\Delta 3,7 \pm 6,8 \text{ mm/m}^2$) e um aumento da FEVE média de 9% ($8,5 \pm 11,8\%$). A percentagem global de respondedores clínicos foi de 79%, com 56% dos doentes evidenciando remodelagem inversa.

Comparando os dois grupos (*Quadro IV*), a percentagem de doentes com remodelagem inversa foi semelhante, bem como a melhoria da FEVE e a diminuição do DTDVE. No entanto a percentagem de respondedores clínicos foi superior no grupo A, com uma diferença estatisticamente significativa (96% versus 72%, $p=0,02$).

Analisámos, também, a concordância entre a resposta clínica (classe funcional NYHA) e a (não-)evidência de remodelagem inversa (*Figura I*). No grupo da miocardiopatia muito dilatada essa concordância foi de 68% [14

DISCUSSION

The present study focused on clinical and echocardiographic responses to cardiac resynchronization therapy. Our aim was to assess the responder rate and reverse remodeling following CRT in patients with heart failure due to non-ischemic or ischemic cardiomyopathy, particularly those with very dilated cardiomyopathy in the advanced stages of the disease.

As pointed out above, very dilated cardiomyopathy has yet to be clearly defined. Based on previous studies on CRT⁽⁶⁾, in which the authors considered LVEDD of $\geq 65\text{-}75 \text{ mm}$ as being very dilated (although without taking account of body surface area), our study defined this entity as LVEDD / BSA of $\geq 45 \text{ mm/m}^2$.

Quadro III. Resposta da população à terapêutica de ressincronização cardíaca aos 6 meses (n=71)

↑ FEVE (%Δ)	9 ± 12
↓ DTDVE (mm/m ²)	4 ± 7
% Respondedores	
a) Clínicos	79
b) Clínicos com Remodelagem Inversa	71
% Remodelagem Inversa	70

FEVE - fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; %Δ - percentagem de variação relativamente ao valor basal; DTDVE – diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo

Table III. Response at six months to cardiac resynchronization therapy in the study population (n=71)

↑ LVEF (%Δ)	9 ± 12
↓ LVEDD (mm/m ²)	4 ± 7
% Responders	
a) clinical	79
b) clinical with reverse remodeling	71
% Reverse remodeling	70

LVEDD: left ventricular end-diastolic dimension; LVEF: left ventricular ejection fraction; %Δ: percentage change over baseline value

Quadro IV. Comparação da resposta dos dois grupos à TRC aos 6 meses

Variável	Grupo A (n=22)	Grupo B (n=49)	p
↑ FEVE (%Δ)	6 ± 11	10 ± 12	NS
↓ DTDVE (mm/m ²)	4 ± 6	4 ± 7	NS
% Respondedores Clínicos	96	72	0.02
% Remodelagem inversa	64	73	NS

FEVE - fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; %Δ - percentagem de variação relativamente ao valor basal; DTDVE – diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo

Table IV. Comparison of CRT response at six months in the two groups

Variable	Group A (n=22)	Group B (n=49)	p
↑ LVEF (%Δ)	6 ± 11	10 ± 12	NS
↓ LVEDD (mm/m ²)	4 ± 6	4 ± 7	NS
% Clinical	96	72	0.02
% Reverse remodeling	96	72	0.02

LVEDD: left ventricular end-diastolic dimension; LVEF: left ventricular ejection fraction; %Δ: percentage change over baseline value

doentes (64%) exibiram redução na classe funcional NYHA e no DTDVE, e em 4% não houve nem melhoria da classe funcional nem evidência de remodelagem inversa]. Houve no entanto sete doentes (32%) em que a melhoria da classe funcional não se associou a remodelagem inversa.

No grupo B também se verificou concordância em 61% dos casos [26 doentes (53%) exibiram redução na classe funcional NYHA e no DTDVE, e em quatro doentes (8%) não

Clinical response was defined as improvement of ≥ 1 in NYHA functional class, and on this basis the overall responder rate was 79%, which is in agreement with previous studies reporting a figure between 70 and 80% (2, 11, 14, 15).

Besides clinical response, echocardiographic response has also been used in previous studies on CRT, particularly a reduction in LVEDD. Díaz-Infante et al. (5) studied 143 patients with the aim of determining the LVEDD cut-off that best predicted a lack of

A	Respondedor Clínico	Respondedor Clínico	B	Respondedor Clínico	Não Respondedor Clínico
	Com RI	14 (64%)		0 (0%)	Com RI
Sem RI	7 (32%)	1 (4%)	Sem RI	9 (19%)	4 (8%)
$p = (0,36)$			$p = 0,56$		

Figura 1. Concordância entre a resposta clínica e a existência de remodelagem inversa
 RI - remodelagem inversa

A	Clinical responder	Clinical responder	B	Clinical Responder	Clinical non responder
	Reverse remodeling	14 (64%)		0 (0%)	Reverse remodeling
No reverse remodeling	7 (32%)	1 (4%)	No reverse remodeling	9 (19%)	4 (8%)
$p = (0.36)$			$p = 0.56$		

Figure 1. Agreement between clinical response and reverse remodeling in the two groups

houve nem melhoria da classe funcional nem evidência de remodelagem]. De referir neste grupo a existência de 20% de doentes que apesar de terem remodelagem inversa não apresentaram melhoria clínica.

Estas diferenças não foram, em todo o caso, estatisticamente significativas.

DISCUSSÃO

No presente estudo foi particularmente analisado o nível de resposta clínica e ecocardiográfica à terapêutica de ressincronização cardíaca. Foi nosso objectivo avaliar a taxa de respondedores e a remodelagem inversa em doentes com insuficiência cardíaca no contexto de miocardiopatia dilatada não isquémica e isquémica submetidos a TRC, nomeadamente em doentes com miocardiopatia muito dilatada, que se encontram em estádios mais avançados da doença.

A miocardiopatia muito dilatada, como referido anteriormente, não se encontra claramente definida na literatura actual. Foi com base em informação de estudos prévios de

response to CRT, and found that a value of ≥ 75 mm showed a sensitivity of 41% and specificity of 87%.

Severe left ventricular dilatation did not prevent our patients from responding to CRT, at least as regards improved functional class. However, in terms of echocardiographic response, our results show that very dilated ventricles less often present reverse remodeling (64 vs. 73%, $p=NS$).

In the present study, 56% of patients demonstrated a $>15\%$ reduction in LVEDD at six-month follow-up, which is in agreement with the figures reported in previous studies^(5, 16).

The agreement between clinical and echocardiographic responses assessed on an individual basis was generally good, with 63% of patients showing agreement between clinical response and evidence of reverse remodeling. Disagreement between these two parameters was found mainly in patients who responded clinically but did not present reverse remodeling (16 patients, 23%). This finding may be due to the placebo effect of

ressincronização cardíaca⁽⁵⁾, onde os autores consideraram que DTDVE ≥ 65 -75mm corresponderiam a um diâmetro muito aumentado (ainda que sem atender à relação com a SC), que se definiu no nosso estudo esta entidade, implicando a existência de um DTDVE (mm) / SC (m²) igual ou superior a 45 mm/m².

A definição de resposta clínica assentou na melhoria da classe funcional da NYHA igual ou superior a um. Utilizando esta definição, a percentagem global de respondedores clínicos foi de 79%, concordante com estudos prévios, em que o número de respondedores clínicos foi de 70 a 80%^(2, 11, 14, 15).

Para além da resposta clínica, também a resposta ecocardiográfica tem sido utilizada em estudos anteriores de ressincronização cardíaca, em particular a redução no DTDVE. Díaz-Infante et al⁽⁵⁾ estudaram 143 doentes e procuraram determinar o *cutt-off* da DTDVE para utilizar como preditor de ausência de resposta à TRC; um DTDVE ≥ 75 mm demonstrou sensibilidade de 41% e especificidade de 87% como preditor de ausência de resposta à TRC.

No nosso estudo, a grave dilatação do ventrículo esquerdo não impediu que os doentes respondessem a esta terapêutica, pelo menos no que diz respeito à melhoria da classe funcional. Mas quando considerada a resposta ecocardiográfica, os resultados mostram que estes ventrículos mais dilatados apresentam com menos frequência remodelagem inversa (64 *versus* 73%, NS).

No presente estudo, 56% dos doentes demonstraram reduções > a 15% no DTDVE, aos seis meses de *follow-up*, valor que está em conformidade com os apresentados em estudos anteriores^(5, 16).

Relativamente à concordância entre a resposta clínica e ecocardiográfica, avaliada numa base individual, no geral foi boa; em 63% dos doentes, verificou-se concordância entre a resposta clínica e a (não-)evidência de remodelagem inversa. A discordância entre estes dois parâmetros deveu-se fundamentalmente a doentes que responderam clinicamente e não apresentaram remodelagem inversa (16 doentes, 23%). Este achado pode

CRT, as previously reported in randomized double-blind trials⁽²⁾.

STUDY LIMITATIONS

The main limitations of the study are:

– The size of the sample, which included only 71 patients.

– Measurement of LVEDD and LVEF, as of other echocardiographic parameters, depends on the operator and there will always be a degree of intra- and interobserver variability. One way to overcome this limitation would be to have a control group to assess the variability in our center for these parameters, which was not the case. Nevertheless, we would point out that all the echocardiograms in our study were performed by the same two operators, which to some extent reduces any variability.

– The subjectivity involved in assessing NYHA functional class, used to define the clinical response to CRT, which may explain the disagreement in some cases between clinical response and reverse remodeling (particularly in patients with very dilated ventricles, who more often presented improvement in functional class without supporting echocardiographic evidence). Other clinical parameters, such as the biomarker pro-BNP, assessed prior to CRT and at six-month follow-up, peak oxygen uptake on cardiopulmonary exercise testing, and the six-minute walk test, could be used in future studies with the aim of making clinical evaluation more objective.

CONCLUSION

The percentage of clinical responders with reverse remodeling after CRT was high in our study population.

Patients with very dilated cardiomyopathy more often presented improvement in functional class. Despite high LVEDD, the incidence of reverse remodeling was similar in both groups, resulting in therapeutic benefits even in patients with very dilated cardiomyopathy.

eventualmente ser atribuído ao efeito placebo da TRC, como já previamente reportado em estudos aleatorizados e duplamente cegos⁽²⁾.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como limitações principais do estudo salientamos:

(1) O tamanho da amostra, uma vez que foram incluídos apenas 71 doentes.

(2) A medição do DTDVE e da FEVE, bem como de outros parâmetros ecocardiográficos, depende do operador, sendo certo que existe sempre algum grau de variabilidade intra e interobservador. Uma forma de obviar esta limitação seria dispor de um grupo controlo ou da variabilidade do nosso Centro Hospitalar para estes parâmetros, o que não acontece. No entanto salienta-se que, neste estudo, todos os ecocardiogramas foram efectuados exclusivamente por dois operadores, o que de certa forma atenua as diferenças que possam existir.

(3) A terceira limitação diz respeito à subjectividade na avaliação da classe funcional NYHA, utilizada para definir a resposta clínica à TRC, e que poderá explicar em alguns casos a não concordância entre a resposta clínica e a (não-)evidência de remodelagem inversa (nomeadamente no caso dos doentes com ventrículos muito dilatados, que mais frequentemente apresentaram melhoria da classe funcional sem que houvesse evidência ecocardiográfica a suportá-la).

Outros parâmetros clínicos, como o biomarcador analítico Pro-BNP, avaliado antes

da TRC e aos seis meses de *follow up*, o consumo máximo de oxigénio na prova de esforço cardiorrespiratória ou o teste de marcha de 6 minutos poderão ser utilizados em estudos futuros, no sentido de objectivar a avaliação clínica dos doentes.

CONCLUSÃO

Na população analisada, a incidência de respondedores com remodelagem inversa após TRC foi elevada.

Os doentes com miocardiopatia muito dilatada apresentaram mais frequentemente melhoria da classe funcional. Não obstante o elevado DTDVE, a evidência de remodelagem inversa foi semelhante em ambos os grupos, traduzindo benefício terapêutico mesmo nos doentes com miocardiopatia muito dilatada.

Pedido de separatas:

Address for reprints:

Ana Lousinha
Hospital de Santa Marta
Rua de Santa Marta, n.º 50
1169-024 Lisboa
Telf. 213 594 000
e-mail: lousinha@hotmail.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas P. Zipes, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed., volume 1. Philadelphia, Saunders, 2008; 583.

2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al., for MIRACLE Study Group, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med. 2002; 346: 1845-1853.

3 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al., for the COMPANION Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or

without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004; 350: 2140-2150.

4. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al., for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Eng J Med. 2005; 352:1539-1549.

5. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J et al., for SCARS Investigators. Predictors of Lack of Response to Resynchronization Therapy. Am J Cardiol 2005; 95:1436-1440.

6. Jae K. Oh, James B. Seward, A. Jamil Tajik. *The Echo Manual*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 403, 114-116.
7. Vidal B, Sitges M, Delgado V et al. Cardiac resynchronization therapy is less effective in patients with very dilated cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* 2007;8 Suppl 1:S160.
8. Mondoly P, Duparc A, Hebrard et al. Triple Ventricular Cardiac Resynchronization in Very Dilated Cardiomyopathy. Preliminary Study on Feasibility. Free paper presented at the XIII International Symposium on Progress in Clinical Pacing, Rome, December 2-5 2008.
9. European Society of Cardiology, ESC Guidelines Desk Reference: Compendium of Abridged ESC Guidelines 2008, Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 289.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* (2006) 7:79-108.
11. Baxx JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1834-1840.
12. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-445.
13. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1957-1965.
14. Lunati M, Paolucci M, Oliva F, et al. Patient selection for biventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:63-67.
15. Reuter S, Garrigue S, Barold S, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89:346-350.
16. Stocklanger M, Fateh - Moghadams, Nitardy, A, et al. Baseline Doppler parameters are useful predictors of chronic left ventricular reduction in size by cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2008 10(1):69-74.