

Uso do GATED-SPECT para Avaliação do Dissincronismo Ventricular em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Submetidos à Terapia de Ressincronização Cardíaca

Use of GATED-SPECT for Ventricular Desynchronization Evaluation in Patients with Heart Failure Submitted to Cardiac Resynchronization Therapy

Christiane Cigagna Wiefels¹, Erivelton Alessandro do Nascimento², Christiane Rodrigues Alves¹, Fernanda Baptista Ribeiro¹, Fernando de Amorim Fernandes¹, Mario Luiz Ribeiro¹, Claudio Tinoco Mesquita¹

Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense¹, Niterói, RJ - Brasil
Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro², Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamentos: Cerca de 20 a 40% dos pacientes com insuficiência cardíaca não respondem à terapia de ressincronização. Para melhorar a seleção de pacientes, foi desenvolvida a análise de fase pela cintilografia de perfusão miocárdica (GSPECT).

Objetivo: Avaliar a resposta clínica e cintilográfica de pacientes com insuficiência cardíaca submetidos à terapia de ressincronização pelo uso do GSPECT.

Métodos: Estudo intervencionista, incluindo pacientes consecutivos que foram estudados pelo GSPECT 4 semanas antes da implantação da terapia de ressincronização cardíaca e 6 meses depois do implante. Estes pacientes responderam ao Questionário de Qualidade de Vida de Minnesota. A comparação das variáveis categóricas foi realizada com teste exato de Fisher e teste qui quadrado e, em variáveis numéricas, com o teste *t* de Student. O nível de significância estatística adotado foi de 5%. As variáveis cintilográficas analisadas foram fração de ejeção do ventrículo esquerdo, volume sistólico final, volume diastólico final, massa do ventrículo esquerdo, desvio padrão e largura de banda, assim como a duração do QRS e o escore do Questionário de Qualidade de Vida de Minnesota. A presença de dissincronismo mecânico foi definida como desvio padrão > 43°.

Resultados: Foram incluídos nove pacientes no estudo. Após a terapia de ressincronização cardíaca, houve melhora significativa ($p < 0,05$) dos parâmetros volume sistólico final (206 ± 80 mL vs. 158 ± 108 mL), QRS (180 ± 18 ms vs. 120 ± 9 ms), massa do ventrículo esquerdo (248 ± 65 g vs. 193 ± 52 g) e Questionário de Qualidade de Vida de Minnesota (63 ± 16 vs. 34 ± 20). Todos os pacientes com critérios cintilográficos de dissincronismo mecânico apresentaram melhora clínica. Dois pacientes apresentavam apenas dissincronismo elétrico e não atingiram melhora clínica significativa, apesar de apresentarem redução da duração do QRS.

Conclusão: O GSPECT foi capaz de diferenciar os pacientes com dissincronismo elétrico puro daqueles com dissincronismo mecânico associado, por meio dos parâmetros de dissincronismo intraventricular. A terapia de ressincronização cardíaca está associada à melhora tanto do dissincronismo mecânico quanto do elétrico. O GSPECT pré-implante identificou que os pacientes com dissincronismos elétrico e mecânico associados apresentaram melhor resposta à terapia de ressincronização cardíaca do que aqueles com dissincronismo elétrico puro. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(3)264-273)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Terapia de Ressincronização Cardíaca, Imagem de Perfusão do Miocárdio / cintilografia, Volume Sistólico, Doença da Artéria Coronariana, Infarto do Miocárdio.

Correspondência: Christiane Cigagna Wiefels

Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Rua Marques do Paraná 303. CEP: 24033-900, Centro, 3º andar, Prédio Anexo, Niterói, RJ - Brasil.
E-mail: chriswreis@gmail.com, cwiefels@yahoo.com.br

Abstract

Background: Approximately 20 to 40% of patients with heart failure do not respond to cardiac resynchronization therapy (CRT). To improve patient selection, phase analysis by myocardial perfusion scintigraphy (GSPECT) was developed.

Objectives: To evaluate the clinical and scintigraphic response of patients with heart failure (HF) submitted to CRT using GSPECT.

Method: This was an interventional study that included consecutive patients assessed by GSPECT four weeks prior to CRT implantation and six months after it for comparison. These patients also answered the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). The categorical variables were compared using Fisher's exact test and chi-square test, whereas Student's t-test was used for numerical variables. The level of statistical significance was set at 5%. The scintigraphic variables analyzed were left ventricular ejection fraction, end-systolic volume, end-diastolic volume, left ventricular mass, standard deviation and bandwidth, as well as QRS duration and the Minnesota Quality of Life Questionnaire score. The presence of mechanical dyssynchrony was defined as standard deviation > 43°.

Results: Nine patients were included in the study. After the cardiac resynchronization therapy, there was a significant improvement ($p < 0.05$) in the end-systolic volume (206 ± 80 mL vs. 158 ± 108 mL), QRS (180 ± 18 ms vs. 120 ± 9 ms), left ventricular mass (248 ± 65 g vs. 193 ± 52 g) and Minnesota Quality of Life Questionnaire score (63 ± 16 vs. 34 ± 20). All patients with scintigraphic criteria of mechanical dyssynchrony showed clinical improvement. Two patients had only electrical dyssynchrony and did not achieve significant clinical improvement, although they showed QRS duration reduction.

Conclusion: GSPECT was able to differentiate patients with isolated electrical dyssynchrony from those with associated mechanical dyssynchrony, through the intraventricular dyssynchrony parameters. The cardiac resynchronization therapy is associated with the improvement of both mechanical and electrical dyssynchrony. Pre-implantation GSPECT showed that patients with associated electrical and mechanical dyssynchrony had a better response to cardiac resynchronization therapy than those with isolated electrical dyssynchrony. (Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(3):264-273)

Keywords: Heart Failure; Cardiac Resynchronization Therapy; Myocardial Perfusion Imaging / scintigraphy; Stroke Volume; Artery Coronary Disease / physiopathology; Myocardial Infarction.

Full texts in English - <http://www.onlinejics.org>

Introdução

Nos Estados Unidos, diagnosticam-se anualmente cerca de 550 mil casos novos de insuficiência cardíaca (IC), totalizando 5 milhões de americanos com a doença. A IC descompensada é, assim, responsável por mais de 1 milhão de internações ao ano.¹ Os custos direto e indireto estimados para a IC, em 2011, nos Estados Unidos, foram de US\$215 bilhões, com previsão de atingir US\$804 bilhões em 2020.² O Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca (BREATHE) demonstrou que 60% dos casos admitidos nos hospitais com IC são decorrentes de redução da função sistólica ventricular esquerda.³

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) constituiu-se na utilização de um dispositivo implantável capaz de estimular de modo sincrônico as paredes do ventrículo esquerdo (VE), melhorando o desempenho cardíaco e a fração de ejeção (FE). Ele tem sido efetivo em restaurar a contração sincrônica do septo interventricular com a parede posterolateral do VE, contribuindo para a redução da ativação neuro-humoral e o consequente remodelamento reverso.⁴ A TRC é um tratamento consagrado para redução de morbimortalidade na IC.⁵

Os critérios atuais para implante de TRC, recomendados pela *European Society of Cardiology*⁶ com Classe I e Nível de Evidência A para implante de TRC são: IC classe

funcional *New York Heart Association* (NYHA) II e III com ritmo sinusal, FEVE < 35%, largura do QRS > 150 ms ou 120 a 150 ms com dissincronismo elétrico (DE) ventricular por bloqueio de ramo esquerdo (BRE).

Apesar do benefício observado com o uso da TRC, ainda existe elevada taxa de não respondedores (entre 20 a 40%).⁷⁻¹¹ Pacientes com doença coronariana e passado de infarto agudo do miocárdio (IAM) têm menor chance de apresentar boa resposta ao implante do ressincronizador e menor chance de sofrer remodelamento reverso.¹² Desta forma, torna-se necessário o aprimoramento na seleção dos pacientes para a TRC, considerando não somente os critérios de DE, que seriam alargamento do QRS (> 150 ms) e BRE, mas também a presença de dissincronismo mecânico (DM), de acordo com os critérios cintilográficos.

O objetivo do nosso trabalho foi avaliar as respostas clínica e cintilográfica de pacientes com IC submetidos à TRC pelo uso da análise de fase a partir da Tomografia de Emissão de Fóton Único Sincronizada ao Eletrocardiograma (GSPECT, do inglês *gated-Single Photon Emission Computerized Tomography*).

Métodos

Realizamos um estudo de intervenção, prospectivo, que incluiu pacientes consecutivos (> 18 anos) com os

seguintes critérios de inclusão: IC classe funcional NYHA II a IV, apesar de receber tratamento médico considerado ideal de acordo com as diretrizes,⁶ em ritmo sinusal, FEVE < 35%, largura do QRS > 150 ms ou 120 a 150 ms com dissincronismo ventricular (presença de BRE). Os pacientes com indicação à TRC, que firmaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram convidados a participar do estudo.

Pacientes eram provenientes do Ambulatório de Cardiologia do Hospital Universitário Antônio Pedro e do Ambulatório de Eletrofisiologia do Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro. Todos foram estudados pelo GSPECT dentro de até 4 semanas antes da implantação do TRC e 6 ± 1 mês depois do implante para comparação. Estes pacientes também responderam ao questionário da Universidade de Minnesota "Vivendo com Insuficiência Cardíaca" (QM), e realizaram ecocardiograma com *speckle tracking* antes e 6 meses após o implante, para obtenção das variáveis FE e volume sistólico final (VSF), sendo todas estas avaliações realizadas em 1 só dia, no Hospital Universitário Antônio Pedro.

Este estudo compõe parte de um projeto de pesquisa multinacional, financiado pela Agência Internacional de Energia Atômica, que avalia o uso do GSPECT na orientação do melhor segmento ventricular esquerdo para implante do eletrodo do ressincronizador. Este estudo é conduzido em diversos países com o objetivo de acompanhar pacientes com indicação à TRC.¹²

Foram critérios de exclusão: óbito antes de completar o período de seguimento; doença grave com risco de morte nos próximos 6 meses; síndromes coronarianas agudas; cirurgia de revascularização do miocárdio ou intervenção coronária percutânea nos 3 meses antes da inscrição e no prazo de 6 meses após a implantação da TRC.

Os pacientes realizaram as imagens de GSPECT em repouso, na posição supina, após administração intravenosa do radiotraçador ^{99m}Tc-sestamibi (RPH, Brasil). A atividade administrada foi de 10 a 20 mCi (ajustado por peso 0,2 mCi/kg). O tempo de espera entre a injeção e a aquisição das imagens foi de 40 a 60 minutos. Os pacientes receberam alimentos gordurosos após a injeção para minimizar a captação pelo fígado.

A gama-câmara utilizada foi a Millenium MPR (GE, Milwaukee, EUA) e as imagens foram processadas por meio da *workstation* Xeleris 3.0. A análise da função ventricular foi realizada a partir do *software* Emory Cardiac Toolbox™, versão 3.0 2012 (Syntermed, USA),

que gerou os valores de FEVE, volumes ventriculares e massa do VE. As análises quantitativas e o processamento das imagens foram realizadas usando o *software* SyncTool™, que foi desenvolvido para a avaliação do DM do VE pelo GSPECT.¹³ A técnica de análise de fase tem a capacidade de transformar a imagem em quatro dimensões (três planos espaciais e tempo) para imagens pareadas bidimensionais. O programa computacional gera uma análise da sequência de contração cardíaca (fase). Cada *pixel* das imagens cardíacas tem seu próprio ciclo de contração e relaxamento, tendo relação temporal característica (fase) em relação à onda R. A partir do histograma de fase, o *software* calcula cinco índices quantitativos: PP (Pico de Fase, do inglês *Peak Phase*), DP (Desvio Padrão, *Standard Deviation*), HBW (Largura de Banda, *Histogram Bandwidth*), S (Inclinação, *Skewness*) e K (Curtose, *Kurtosis*). Potenciais benefícios para a técnica de análise de fase são sua ampla disponibilidade, automação e reprodutibilidade.¹⁴

Foram considerados portadores de DE todos os pacientes do estudo, de acordo com o critério de inclusão (largura do QRS > 150 ms ou 120 a 150 ms com dissincronismo ventricular). O DM foi definido pela análise de fase do GSPECT usando o valor de corte DP > 43° e o HBW > 135°.

Os pacientes respondedores à terapia foram definidos como tendo três critérios dentre os quatro seguintes: melhora de uma classe funcional; aumento de ao menos 5% da FEVE; redução de pelo menos 15% do VSF; e aumento de 5 pontos do QM.

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antônio Pedro, por meio da plataforma Brasil, sendo aprovado sob o número 884.844, em 25 de novembro de 2014.

Análise estatística

Foi realizada a análise estatística nos *softwares* Excel (2010, Microsoft Corporation) e *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 21.0 (2012, IBM Corporation), com a demonstração dos dados em medias e desvios padrão. Foi realizado o teste de One Sample Kolmogorov-Smirnov, para a confirmação da normalidade dos dados. A comparação das variáveis categóricas foi realizada com teste exato de Fisher e qui quadrado e, em variáveis numéricas, o teste *t* de *Student*. A correlação linear entre as variáveis contínuas empreendeu o cálculo do coeficiente de relação linear de Pearson. O histograma de análise de fase foi gerado pelo *software* ECT SyncTool

e correlacionado com a duração do QRS, usando-se o cálculo do coeficiente de relação linear de Pearson. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

Resultados

Foram recrutados 15 pacientes no período de julho 2014 a outubro 2016. Destes, nove foram incluídos no estudo por conseguirem completar os exames após os 6 meses do implante do ressincronizador. Os motivos de não inclusão foram: óbito (dois pacientes faleceram no quinto mês pós-implante, um por descompensação da cardiopatia e outro por pneumonia grave); problemas técnicos (um paciente não conseguiu realizar a TRC por apresentar trombo intraventricular e outro não teve aderência ao tratamento); perda de acompanhamento (um paciente perdeu contato com a equipe); e desistência do protocolo (um paciente se recusou a repetir a cintilografia após os 6 meses do implante).

Os pacientes foram acompanhados durante um tempo médio de 193 ± 16 dias. Todos os pacientes realizaram anamnese, QM, Teste de Caminhada de 6 Minutos, ecocardiograma com *speckle tracking* e cintilografia de perfusão do miocárdio pré e pós-implante, conforme o protocolo.

As características gerais basais dos pacientes incluídos no estudo estão na tabela 1.

Os pacientes apresentavam eletrocardiogramas pré-implante com frequência cardíaca controlada (betabloqueados) e QRS alargados, sendo a média de 214 ± 17 ms – todos com morfologia de BRE. No Teste de Caminhada, a distância média percorrida foi de 341 ± 77 m. Notam-se valores altos do escore de Minnesota (63 ± 16), configurando maior frequência de sintomas nos pacientes.

A tabela 2 demonstra os parâmetros cintilográficos de função sistólica e massa ventricular esquerda basais dos pacientes incluídos no estudo.

A tabela 3 demonstra os parâmetros cintilográficos basais da análise de fase referentes ao sincronismo ventricular. Dois pacientes não apresentavam DM, de acordo com o critério cintilográfico ($DP > 43^\circ$), tendo apenas DE.

Na tabela 4, é possível observar a resposta clínica dos pacientes após o implante do ressincronizador cardíaco. Observa-se queda da classe funcional NYHA para todos os pacientes com CF $> III$, sendo que os dois pacientes em NYHA IV apresentaram queda para a NYHA III, e

Tabela 1 - Características gerais basais

Características	n = 9
Idade, anos	62,4 ± 8
Índice de massa corporal, kg/m ²	27,3 ± 5,5
Sexo feminino	6
Diabetes melito	5
Hipertensão	7
Dislipidemia	6
Tabagismo	0
Doença coronariana prévia	6
Infarto prévio	5
Cirurgia de revascularização do miocárdio	2
Intervenção coronária percutânea	1
Classe funcional NYHA	
II	2
III	5
IV	2
Betabloqueador	9
Inibidor da enzima conversora da angiotensina	3
Bloqueador do receptor de angiotensina	5
Ácido acetilsalicílico	2
Diurético	9
Estatina	3
Antagonista de receptor de mineralocorticoide	6
Digoxina	4

Resultados expressos por número ou média ± desvio padrão. NYHA: New York Heart Association.

somente um paciente CF III não apresentou melhora da CF, com significância estatística pelo teste exato de Fisher. Houve redução estatisticamente significativa dos escores do QM, que, apesar de subjetivo, demonstrou acentuada melhora dos sintomas dos pacientes, com melhora da qualidade de vida. Em relação ao Teste de Caminhada de 6 minutos, houve aumento da distância percorrida, queda do índice de Borg (quantificação subjetiva da dispneia) e da dispneia avaliada pelo examinador, apesar de não estatisticamente significativo.

Na tabela 5, foram comparados os achados de métodos de imagem em relação ao dissincronismo. Analisaram-se os valores cintilográficos de função ventricular (FEVE, VDF, VSF e massa do VE) e os valores que avaliam o dissincronismo (PP, HBW, DP, S e K). Observou-se redução estatisticamente significativa do volume sistólico

médio e da massa de VE após a TRC, por provável remodelamento reverso pós-ressincronização.

Foram realizadas diversas correlações dos parâmetros cintilográficos de dissincronismo com achados eletrocardiográficos, para tentar demonstrar a relação da duração do QRS com a presença de dissincronismo. Na figura 1, analisamos a duração do QRS com os valores de DP do histograma de fase. Sabia-se que quanto maior fosse o DP ($DP > 43^\circ$), tinha-se um maior dissincronismo intraventricular. Da mesma forma, $QRS > 130$ ms esteve associado a maior probabilidade de dissincronismo. A relação de ambos os parâmetros foi diretamente proporcional. Quando analisado com a HBW, observou-se também que quanto maior a duração do QRS, maior o valor dela. Isso demonstra que a HBW e o DP também tinham relação direta, pois ambos aumentaram com o alargamento do QRS e com a presença de dissincronismo.

Os valores de DP e HBW foram mais elevados para os respondedores do que para os não respondedores, e a diferença entre o HBW nos dois grupos apresentou significância estatística (Figura 2).

Discussão

O presente estudo avaliou o dissincronismo pré e pós-implante da TRC por meio do GSPECT. A TRC impactou de modo positivo a capacidade funcional, o DM e o DE de pacientes com IC avançada e BRE, além de demonstrar

Tabela 2 - Parâmetros cintilográficos de função ventricular basais dos pacientes incluídos no estudo

Pacientes	FEVE (%)	VDF (mL)	VSF (mL)	Massa (g)
1	38	287	178	233,5
2	23,5	161	123	175
3	28	143,5	102,5	169
4	35	225,5	146,5	213,5
5	26	210	154	200
6	26,5	325	238	274,5
7	31,5	483,5	333,5	378,5
8	30,5	375,5	260	294
9	26	432	320,5	302,5
Médias \pm DP	29,4 \pm 4,5	293 \pm 112,9	206 \pm 80,2	248,9 \pm 65

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; DP: desvio padrão.

Tabela 3 - Parâmetros cintilográficos do sincronismo pré-implante do ressincronizador

Paciente	PP	DP	HBW	S	K
1	110	61,08	171	2,96	9,34
2	118	74,04	160	4,09	5,15
3	105,5	22,41	58,5	3,15	10,37
4	153	46,77	146	2,36	5,54
5	191,5	57,74	203	2,31	6,00
6	109	49,26	129	2,99	11,83
7	44,5	15,91	35,5	3,32	10,27
8	131,5	85,71	257	2,09	5,13
9	81	69,93	134,5	1,72	2,82
Média \pm DP	116 \pm 39	53 \pm 21	144 \pm 64	2,7 \pm 0,7	7,4 \pm 3

PP: pico de fase; HBW: largura de banda; S: inclinação; K: curtose; DP: desvio padrão.

Tabela 4 - Resposta clínica pré- e pós-implante de ressincronizador cardíaco

Variáveis	Pré-ressincronização	Pós-ressincronização	Valor de p
Classe funcional NYHA			
II	2	7	
III-IV	7	2	0,015*
QM	63,6 ± 17,5	34,1 ± 20,5	0,006†
Teste caminhada de 6 minutos			
Distância percorrida, m	342,7 ± 82,2	376,6 ± 84,0	0,314**
Índice de Borg	3,1 ± 1,8	1,2 ± 1,3	0,023†
Dispneia	2,4 ± 2,0	0,89 ± 0,93	0,049†

Teste exato de Fisher; † teste t pareado. QM: questionário da Universidade de Minnesota "Vivendo com Insuficiência Cardíaca".

Tabela 5 - Análise estatística dos achados pré e pós-implante do ressincronizador entre parâmetros da cintilografia e do ecocardiograma, realizada o teste t de Student, considerando p < 0,05 como estatisticamente significativo

Cintilografia	Pré-implante	Pós-implante	Valor de p
Fração de ejeção, %	29,4	33,89	0,32
Volume diastólico final, mL	293,7	231,1	0,08
Volume sistólico final, mL	206,2	158	0,05
Massa, g	249	193,9	0,02
PP	116	114	0,94
DP	53,66	45,8	0,53
HBW	143,8	130,3	0,68
S	2,78	3,28	0,27
K	7,38	15,35	0,17

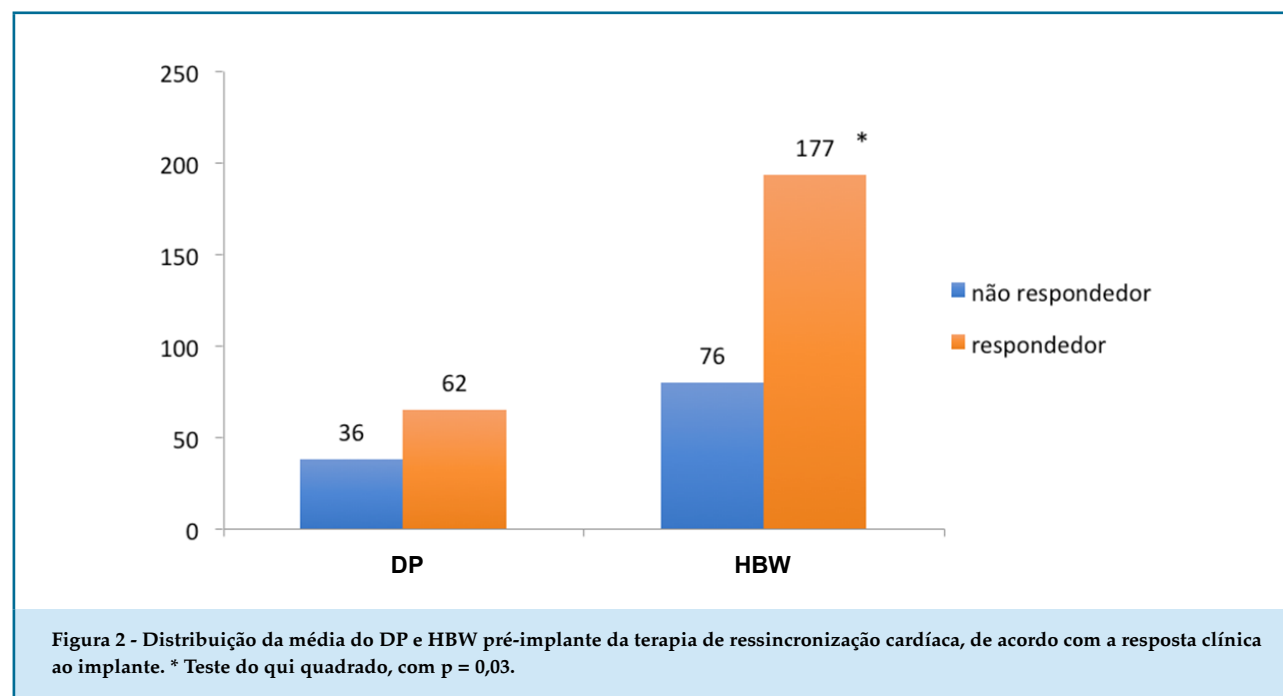
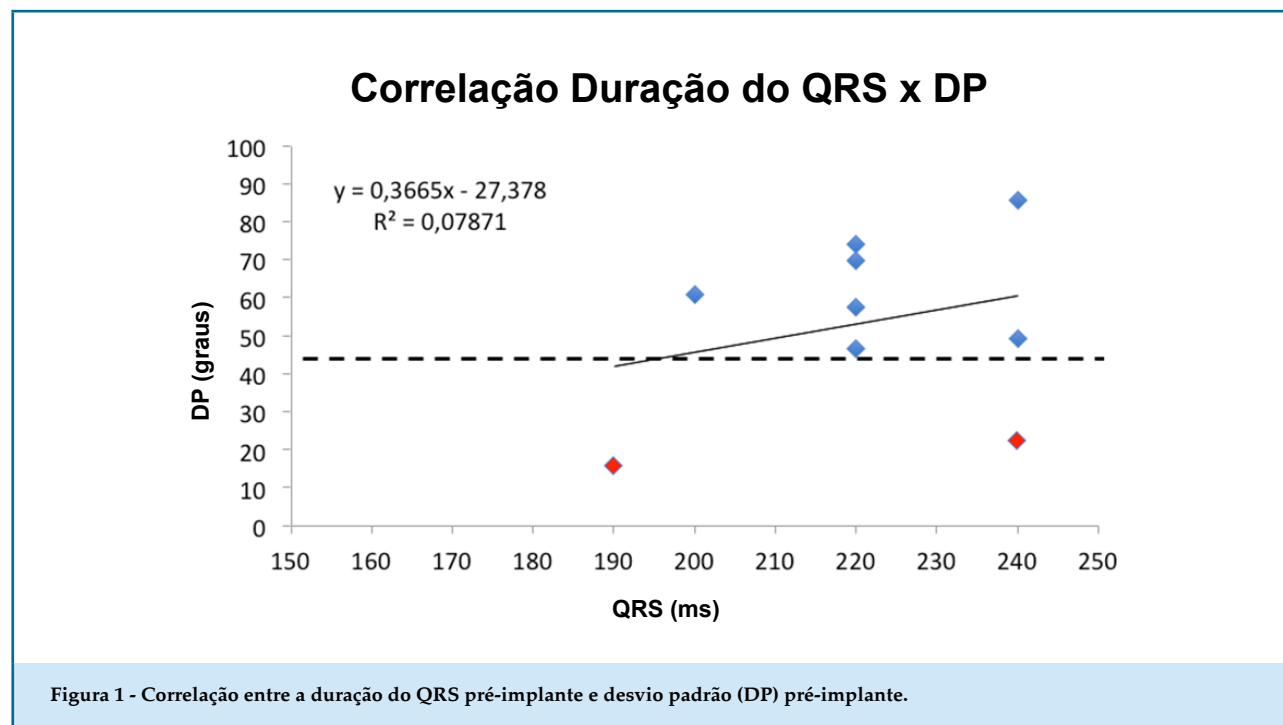
PP: pico de fase; DP: desvio padrão; HBW: largura de banda.

o uso do GSPECT para identificar pacientes com maior probabilidade de resposta à TRC.

O GSPECT é uma ferramenta útil para avaliação da função sistólica em pacientes que fazem estudos de perfusão, adicionando informações diagnósticas e prognósticas, sem exposição adicional à radiação.¹⁵ A evolução tecnológica permitiu que a análise de fase

possa ser empregada nos estudos de GSPECT, trazendo dados significativos com relação ao sincronismo ventricular.¹³ Trimble et al. utilizaram a técnica da análise de fase em cintilografias de perfusão miocárdica, comparando pacientes com disfunção ventricular esquerda, com pacientes com BRE ou bloqueio de ramo direito, pacientes com marca-passo e controles para avaliação de DM. Os parâmetros da análise de fase puderam identificar os subgrupos, de acordo com o grau de DE.¹⁶ Nossos achados confirmam, como os Trimble et al.,¹⁶ a exequibilidade do emprego da cintilografia de perfusão miocárdica com análise de fase, bem como o fato de que esta pode ser empregada em pacientes com IC e indicação para TRC.

A base fisiopatológica para o implante do ressincronizador é a correção de um distúrbio mecânico secundário a uma ativação alterada do VE, decorrente do BRE. A presença de BRE é um sinal de anormalidade elétrica e tem sido o critério principal para seleção de pacientes para TRC.¹⁷ No entanto, os atuais critérios empregados para indicação do TRC são ainda imperfeitos, pois um grupo de 20 a 40% dos pacientes não responde ao tratamento.^{18,19} Bleeker et al.,²⁰ compararam o ecocardiograma com a duração do QRS para avaliação do DM, encontrando que 30 a 40% dos pacientes com duração do QRS > 120 ms não apresentaram dissincronismo mecânico, e sugerindo que há relação entre os achados de não resposta à TRC e ausência de DM.²⁰ O DM não esteve associado necessariamente ao DE, o foi evidenciado pela ausência de DM em pacientes com duração do QRS > 120 ms.²⁰ Este achado também foi evidenciado



no presente estudo, no qual 22% dos pacientes com indicação clínica à TRC (e duração do QRS > 150 ms) não apresentaram critérios eletrocardiográficos para DM. Estes pacientes não apresentaram melhora clínica após o implante da TRC.

A utilização de métodos de imagem para identificação do dissincronismo tem sido validada,¹⁶ porém sua adoção rotineira como ferramenta de suporte para seleção de pacientes para TRC ainda é motivo de estudos, como o de Henneman et al.,²¹ que avaliaram pacientes com

indicação de TRC pelo GSPECT e observaram taxa de 29% de não respondedores após 6 meses da terapia – comparável aos 22% observados no presente estudo. No estudo de Henneman et al.,²¹ os respondedores apresentaram os parâmetros de dissincronismo significativamente superiores em comparação com os não respondedores (HBW de 175° vs. 117°; e DP de 56° vs. 37°, respectivamente). Estes valores são próximos aos encontrados nos nossos resultados (HBW de 177° vs. 76°; e DP de 62° vs. 36°, respectivamente), o que confirma que a presença de DM pelo GSPECT é um forte preditor para resposta à TRC.²¹ Henneman et al.²¹ derivaram, a partir da casuística de 42 pacientes, valores de corte dos parâmetros cintilográficos para indicar presença de DM e prever uma boa resposta à TRC nos pacientes com IC: HBW > 135° e DP > 43°.²¹

A tomada de decisão de terapias médicas deve sempre privilegiar tratamentos que levem à mudança de desfechos clínicos, ao invés de apenas mudanças em exames de imagem ou laboratoriais. Assim, mais do que a melhora da função ventricular, objetiva-se a seleção de um paciente ideal, que tenha redução da morbimortalidade após a TRC. Estudos recentes têm apontado que os parâmetros de análise de fase são marcadores de prognóstico adverso, como observado por Al Jaroudi et al.,²² que avaliaram 144 pacientes com insuficiência renal crônica e apresentaram mortalidade em 2 anos maior naqueles com HBW \geq 62° – valor bem inferior ao do estudo realizado por Henneman et al.,²¹ porém já demonstrando algum grau de dissincronismo. O subgrupo de pacientes com doença renal terminal também foi extensamente estudado por Aggarwal et al.,²³ que acompanharam 828 pacientes com FE normal durante 5 anos. Foi observado que valores de DP \geq 21° ou HBW \geq 56° estavam associados a pior sobrevida em 5 anos. Assim, eles também demonstraram que o dissincronismo do VE pela análise de fase (GSPECT) fornece valor prognóstico na insuficiência renal terminal.²³

Estudo relativamente recente de Zafrir et al.,²⁴ teve bastante impacto na avaliação do dissincronismo e sua relação com a mortalidade cardíaca, ao acompanhar 787 pacientes que realizaram o GSPECT em um único centro, por diversos motivos clínicos.²⁴ Estes pacientes foram acompanhados ao longo de $18,3 \pm 6,2$ meses para eventos cardíacos, tendo sido verificado que o DP tinha a capacidade de prever a mortalidade cardíaca, e a cada 10° de incremento, ele se tornava um preditor independente de mortalidade ($p = 0,04$). Nosso estudo não contou com dados de desfechos clínicos adversos em

longo prazo, porém a melhora da função ventricular tem sido utilizada em diversas situações, como um desfecho substituto de valor.

Estudando desfechos clínicos especificamente em pacientes com IC, Al Jaroudi et al.,²² avaliaram o dissincronismo em pacientes com cardiodesfibrilador implantável (CDI) e evidenciaram que quanto maior o DP e a HBW maior a incidência de parada cardiorrespiratória ou de choque apropriado do CDI.²³ O valor de DP > 50° foi preditor de óbito ou choque apropriado pelo CDI. Mais recentemente, Zafrir et al.,²⁴ avaliando 143 pacientes com IC e indicação de CDI, apresentaram maior taxa de eventos quando também tinham DM evidenciado por DP > 60°.²⁵ Estes autores sugerem que os pacientes que encaminhados para implante de desfibrilador devem receber TRC associada quando apresentarem DP > 60°.²⁵

Novos estudos têm abordado a combinação de parâmetros do GSPECT como forma de se criar uma gradação do DM, utilizando, além da HBW e do DP, os parâmetros K e S. Aguadé-Bruix et al.,²⁶ empregaram escala combinando estes quatro parâmetros e observaram que 12% dos pacientes com indicação de TRC não têm nenhum parâmetro de fase anormal.²⁶ Possivelmente o estudo destes parâmetros de modo combinado eleve a sensibilidade e a especificidade da técnica para indicação da TRC.

Em suma, os achados do presente estudo, somados à literatura crescente na área, sustentam que a análise de fase pelo GSPECT seja considerada instrumento de utilidade clínica, a ser empregado tanto na avaliação de pacientes de subgrupos específicos de alto risco cardiovascular (renais crônicos terminais, hipertensos, portadores de CDI) quanto na seleção de pacientes com indicação de TRC.

Limitações do estudo

A principal restrição do estudo foi o pequeno número de pacientes, que limitou a análise estatística. Apesar da amostra reduzida, foi observada significância estatística em parâmetros que corroboram estudos anteriores na área de dissincronismo. Uma outra limitação do estudo foi a ausência de grupo controle com disfunção ventricular e sem TRC. Do ponto de vista ético, não é possível manter pacientes com indicação de implante de TRC como controles, tendo em vista o impacto deste tratamento na mortalidade e a sua ampla indicação referendada em diversas diretrizes.⁶ O estudo apresentou seguimento

curto (6 meses) utilizando desfechos secundários como a função ventricular esquerda, ao invés de desfechos clínicos, como morte, progressão da IC ou hospitalização.

Conclusão

O estudo da análise de fase pelo GSPECT foi capaz de diferenciar os pacientes com dissincronismo elétrico puro daqueles com dissincronismo mecânico associado, por meio dos parâmetros de dissincronismo intraventricular. A terapia de ressincronização cardíaca está associada à melhora tanto do dissincronismo mecânico (melhora dos parâmetros de dissincronismo pela análise de fase) quanto do dissincronismo elétrico (redução do intervalo QRS ao eletrocardiograma). Desta forma, graças ao GSPECT pré-implante, foi possível identificar que os pacientes com dissincronismos elétrico e mecânico associados apresentaram melhor resposta à terapia de ressincronização cardíaca do que aqueles com dissincronismo elétrico puro.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Agência Internacional de Energia Atômica que financiaram este estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Wiefels CC, Nascimento EA, Alves CR, Ribeiro FB, Ribeiro ML, Mesquita CT. Obtenção de dados: Wiefels CC, Nascimento EA, Alves CR, Ribeiro FB, Fernandes FA, Ribeiro ML,

Mesquita CT. Análise e interpretação dos dados: Wiefels CC, Nascimento EA, Alves CR, Ribeiro FB, Fernandes FA, Ribeiro ML, Mesquita CT. Análise estatística: Wiefels CC, Nascimento EA, Alves CR, Mesquita CT. Obtenção de financiamento: Ribeiro ML, Mesquita CT. Redação do manuscrito: Wiefels CC, Nascimento EA, Alves CR, Ribeiro FB, Fernandes FA, Ribeiro ML, Mesquita CT. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Wiefels CC, Mesquita CT.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por Agência Internacional de Energia Atômica.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Christiane Cigagna Wiefels pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Antônio Pedro sob o número de protocolo 884.844. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):e391-479.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.
- Albuquerque DC, Souza JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42.
- Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2011;183(4):421-9.
- Rossi A, Rossi G, Piacenti M, Startari U, Panchetti L, Morales MA. The current role of cardiac resynchronization therapy in reducing mortality and hospitalization in heart failure patients: a meta-analysis from clinical trials. *Heart Vessels*. 2008;23(4):217-23.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
- Cubillos-Garzon LA, Casas JP, Morillo CA, Bautista LE. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. *Am Heart J*. 2004;147(3):412-7.
- Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation*. 2003;108(21):2596-603.
- Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):194-201.

10. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol.* 1999;83(5B):130D-135D.
11. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, De Roos A, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2006;113(7):969-76.
12. International Atomic Energy Agency (IAEA). IAEA Annual Report 2013. Vienna (Austria); 2013. [Acesso em 2017 fev 9]. Disponível em: <https://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC58/GC58Documents/English/gc58-3-att1_en.pdf>.
13. Chen J, Garcia EV, Folks RD, Cooke CD, Faber TL, Tauxe EL, et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol.* 2005;12(6):687-95.
14. Reis CW, Nascimento EA, Ribeiro ML, Dias FB, Wanderley AP, Batista LA, et al. Applicability of myocardial perfusion scintigraphy in the evaluation of cardiac synchronization. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc.* 2017;30(2):54-63.
15. Chen J, Garcia EV, Bax JJ, Iskandrian AE, Borges-Neto S, Soman P. SPECT myocardial perfusion imaging for the assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol.* 2011;18(4):685-94.
16. Trimble MA, Borges-Neto S, Honeycutt EF, Shaw LK, Pagnanelli RJ, Chen J, et al. Evaluation of mechanical dyssynchrony and myocardial perfusion using phase analysis of gated SPECT imaging in patients with left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol.* 2008;15(5):663-70.
17. Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS duration or QRS morphology what really matters in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(9):1104-17.
18. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA). 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace.* 2013;15(8):1070-118.
19. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation.* 2003;108(21):2596-603.
20. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(5):544-9.
21. Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, Bleeker GB, Ypenburg C, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? *J Nucl Med.* 2007;48(7):1104-11.
22. AlJaroudi W, Aggarwal H, Venkataraman R, Heo J, Iskandrian AE, Hage FG. Impact of left ventricular dyssynchrony by phase analysis on cardiovascular outcomes in patients with end-stage renal disease. *J Nucl Cardiol.* 2010;17(6):1058-64.
23. Aggarwal H, AlJaroudi WA, Mehta S, Mannon R, Heo J, Iskandrian AE, et al. The prognostic value of left ventricular mechanical dyssynchrony using gated myocardial perfusion imaging in patients with end-stage renal disease. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(4):739-46.
24. Zafrir N, Nevzorov R, Bental T, Strasberg B, Gutstein A, Mats I, et al. Prognostic value of left ventricular dyssynchrony by myocardial perfusion-gated SPECT in patients with normal and abnormal left ventricular functions. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(3):532-40.
25. Zafrir N, Bental T, Strasberg B, Solodky A, Mats I, Gutstein A, et al. Yield of left ventricular dyssynchrony by gated SPECT MPI in patients with heart failure prior to implantable cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy with a defibrillator: Characteristics and prediction of cardiac outcome. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(1):122-9.
26. Aguadé-Bruix S, Romero-Farina G, Candell-Riera J, Pizzi MN, García-Dorado D. Mechanical dyssynchrony according to validated cut-off values using gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2016 Nov 1. [Epub ahead of print].

