

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Ano lectivo 2012/2013

TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA EM DOENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Carla Filipa Cruz Moreira

Orientador: Prof. Dr. Severo Barreiros Torres

Professor Auxiliar Convidado do ICBAS

Chefe de Serviço de Cardiologia do CHP

Porto, 2013

ÍNDICE

▪ <i>Abstract/Key words</i>	3
▪ Resumo/Palavras-chave	4
▪ Introdução	5
▪ Conceito de Terapia de Ressincronização Cardíaca e Bases Mecano-energéticas da dessincronização e ressincronização – Fundamentação fisiopatológica	7
▪ Técnicas de Implantação dos dispositivos e seus Riscos	10
▪ Dispositivos Electrónicos Implantáveis na Terapia de Ressincronização Cardíaca – diferentes modalidades	11
▪ Avaliação dos resultados – Principais estudos clínicos que suportam a evidência científica	13
▪ Indicações para Terapia de Ressincronização Cardíaca na Insuficiência Cardíaca – Recomendações atuais (Sociedade Europeia de Cardiologia, 2012)	17
▪ Avaliação da dessincronização eléctrica e mecânica – como seleccionar os doentes?	20
▪ Gestão dos não-respondedores – maximização da resposta	22
▪ Seguimento e Prognóstico	24
▪ Custo-efetividade	26
▪ Controvérsias e Perspectivas Futuras	27
▪ Conclusão	30
▪ Anexos	
○ Anexo I - Classes de Recomendação e Níveis de Evidência	31
○ Anexo II – Classificação funcional da New York Heart Association baseada na gravidade dos sintomas e grau de atividade física	32
▪ Referências Bibliográficas	33

ABSTRACT

Background

Heart failure represents a public health problem with great impact worldwide. Due to its high incidence and prevalence is responsible for increasing hospitalization causing high costs in health care. Advances in medical therapy become insufficient nowadays. The Cardiac Resynchronization Therapy takes the aim to restore mechanical synchrony by cardiac electrical activation in a coordinated way. The scientific evidence is now substantial to show that this approach is beneficial for patients with heart failure refractory to medical treatment.

Goals

The aim of this review is to provide a comprehensive survey of the latest developments in this area (physio-pathological bases, indications, methodologies, current recommendations, limitations, benefits and future prospects).

Methods

The methodology used was based on a literature search of recent articles, published and "in press" through the database of the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, with a time limit from 2000 to 2012.

Conclusions

The Cardiac Resynchronization Therapy is a safe and effective therapeutic strategy for the treatment of patients with medically refractory heart failure. The implantation of these devices alter the natural history of this disease through the synchronized pacing of the right and left ventricles, allowing hemodynamic improvement by increasing cardiac output, acting at the level of mitral regurgitation, promote coordinated systolic contraction and acting on diastolic ventricular activity too. While Cardiac Resynchronization Therapy has had great impact in the field of heart failure, its full potential has not been fully understood, remaining issues for debate and future analysis, being the most current the high percentage of non-responders.

Key words: Heart Failure, Synchrony, Cardiac Resynchronization Therapy, Pacing, Non-responders.

RESUMO

Introdução

A insuficiência cardíaca representa um problema de saúde pública com grande impacto a nível mundial. Devido à sua elevada incidência e prevalência é responsável por hospitalizações crescentes acarretando elevados custos em saúde. Os avanços na terapêutica médica tornam-se nos dias de hoje insuficientes. A Terapia de Ressincronização Cardíaca assume o objectivo de restaurar a sincronia mecânica pela ativação elétrica cardíaca de uma forma coordenada. A evidência científica é atualmente significativa para comprovar esta modalidade terapêutica válida para doentes com insuficiência cardíaca refratária ao tratamento médico.

Objectivos

O objectivo desta revisão é fornecer um levantamento abrangente dos desenvolvimentos mais recentes nesta área (bases fisio-patológicas, indicações, metodologias, recomendações atuais, limitações, benefícios e perspectivas futuras).

Métodos

A metodologia utilizada baseou-se na pesquisa bibliográfica de artigos recentes, publicados e “in press” através da base de dados da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, com um limite temporal de 2000 a 2012.

Conclusões

A Terapia de Ressincronização Cardíaca é uma estratégia terapêutica segura e eficaz para o tratamento de doentes com insuficiência cardíaca medicamente refratária. A implantação destes dispositivos alteram a história natural da doença através do *pacing* sincronizado dos ventrículos direito e esquerdo, permitindo melhoria hemodinâmica por aumento do débito cardíaco, atuação ao nível da regurgitação mitral, da contração sistólica coordenada e da atividade ventricular diastólica. Embora este tratamento tenha tido grande impacto na área da insuficiência cardíaca, o seu completo potencial ainda não foi totalmente compreendido, permanecendo questões de debate e controvérsias futuras, sendo a mais atual a elevada percentagem de não-respondedores.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Sincronia; Terapia de Ressincronização Cardíaca; *Pacing*; Não-respondedores.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC), definida clinicamente como uma síndrome na qual os doentes apresentam sintomas típicos como dispneia e fadiga e sinais como turgescência venosa jugular a 45°, resulta de anormalidades da função ou estrutura cardíaca. Apesar de todos os avanços no tratamento médico continua a representar um problema de saúde pública com grande impacto a nível mundial¹.

Devido à sua elevada incidência e prevalência, esta síndrome é responsável por hospitalizações crescentes especialmente na população mais envelhecida², acarretando elevados custos em saúde.

Aproximadamente 1 a 2% da população adulta nos países desenvolvidos sofre desta síndrome, sendo a prevalência entre pessoas com mais de 70 anos de mais de 10%. Pelo menos metade dos doentes com IC têm diminuição da fracção de ejeção (FE)¹.

Segundo dados do estudo EPICA³, em Portugal estima-se que a prevalência da IC crónica seja de 4,36% na população adulta. A prevalência aumenta com a idade, atingindo os 16,14% nos doentes com mais de 80 anos. Esta prevalência vai aumentar em 50 a 75% até 2030, tendo a síndrome pior prognóstico que o conjunto das neoplasias malignas. Ainda segundo este estudo, as admissões hospitalares irão sofrer um aumento de 50% nos próximos 25 anos, sendo que dois terços dos doentes com IC são internados em média duas vezes ao ano e a taxa de re-internamento aos 3 meses por IC é de 20 a 30%³.

Existem várias causas de IC sistólica, todavia a doença arterial coronária é atualmente a responsável por cerca de dois terços dos casos, embora a hipertensão e a diabetes mellitus sejam provavelmente factores contribuintes¹.

Os avanços referidos anteriormente na terapêutica médica, nomeadamente com o uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os beta-bloqueadores e os antagonistas da aldosterona, que provaram diminuir a mortalidade e a morbilidade nos doentes com IC, tornam-se nos dias de hoje insuficientes no tratamento destes doentes, com as causas de morte maioritariamente ligadas a insuficiência cardíaca progressiva ou a morte súbita por arritmias².

Até aproximadamente uma década atrás, os efeitos mecânicos da ativação eléctrica assíncrona na IC eram completamente negligenciados, apesar da

primeira evidência neste sentido ter sido publicada há 80 anos atrás por Wiggers⁴.

A aplicação clínica das técnicas de estimulação conhecidas como Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) tiveram, no entanto, início em 1994, quando Cazeau *et al.* em França, e Baker *et al.* nos Países Baixos, descreveram os primeiros casos de *pacemakers* aurículo-ventriculares implantados em doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), sem indicação convencional para *pacing* cardíaco. Este conceito baseou-se principalmente na observação frequente das perturbações da condução intraventricular em doentes com ICC crónica devido a disfunção sistólica ventricular. Nestes doentes, uma duração do QRS $\geq$ 120 milissegundos (ms) surge em 25 a 50% dos doentes e o bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE) em 15 a 27% destes. Para além disso, a dissincronia aurículo-ventricular (AV) indicada pelo intervalo PR prolongado no ECG de superfície, encontra-se presente até 35% dos doentes com ICC grave⁵.

A TRC que assume o objectivo de restaurar a sincronia mecânica pela ativação elétrica cardíaca de uma forma coordenada, sem aumento consequente da frequência cardíaca e do consumo de oxigénio pelo miocárdio, revolucionou a terapêutica para muitos doentes com sintomas persistentes de insuficiência cardíaca sistólica⁶.

Atualmente, o interesse neste tópico tem aumentado devido ao acumular de evidência científica no que respeita à comprovação da eficácia deste tratamento. Ao longo da última década, alguns estudos estabeleceram uma base teórica para esta nova modalidade terapêutica e tiraram conclusões relativamente à importância da ressincronização, em relação à melhoria dos sintomas, à morbilidade e à mortalidade nestes doentes⁵.

Neste momento existe evidência significativa, através de estudos clínicos randomizados e controlados, de que a TRC, também designada de *pacing* bi-ventricular, é uma modalidade terapêutica válida para pacientes com ICC refratária ao tratamento médico, que consiste em melhorar a função de bomba cardíaca através da sincronização da contração ventricular, o que resulta consequentemente em aumento da eficiência de bomba, aumento do tempo de enchimento do ventrículo esquerdo e redução da severidade da regurgitação mitral. Isto traduz-se em melhorias na qualidade de vida e capacidade funcional dos doentes com IC, com concomitante redução nas hospitalizações e

mortalidade global.

Os critérios clássicos de utilização da TRC apenas na IC avançada (New York Heart Association (NYHA) classes III e IV) com evidência de disfunção sistólica ($FE \leq 35\%$) e doença do tecido de condução foram alargados para incluir até doentes moderadamente sintomáticos (classes I e II da NYHA).

Apesar de todo este sucesso alcançado pela TRC, permanecem tópicos de debate e incerteza. O grupo de doentes denominados de não respondedores (aproximadamente 30% dos doentes) constitui, entre outras, uma limitação desta modalidade terapêutica⁷.

Esta técnica apresenta também os seus riscos e custos, justificando uma análise custo-efetividade, através da optimização dos critérios de escolha dos doentes e da gestão pós-implante destes dispositivos electrónicos implantáveis.

O objectivo deste trabalho é fornecer um levantamento abrangente dos desenvolvimentos mais recentes nesta área, explorando as bases fisiopatológicas desta terapêutica, as suas indicações, metodologias, recomendações atuais, limitações e benefícios assim como perspectivas futuras.

Como metodologia recorri a uma pesquisa bibliográfica estratégica, que consistiu na recolha de artigos publicados e “in press” através da base de dados da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine)*, com um limite temporal de 2000 a 2012, no sentido de recolher os dados mais recentes, sem limitação em termos de linguagem ou outras possíveis restrições. As seguintes palavras-chave foram utilizadas na pesquisa: insuficiência cardíaca, terapia de ressinchronização cardíaca, *pacing* biventricular, insuficiência cardíaca congestiva.

CONCEITO DE TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA E BASES MECANO-ENERGÉTICAS DA DESSINCRONIZAÇÃO E RESSINCRONIZAÇÃO – FUNDAMENTAÇÃO FISIO-PATOLÓGICA

A TRC como conceito refere-se a um *pacemaker* de múltiplos locais, que oferece *pacing* simultâneo na aurícula direita, ventrículo direito e ventrículo esquerdo, tornando-se um dispositivo electrónico implantável capaz de corrigir a dissincronia mecânica presente.

A sequência de activação eléctrica do coração é um determinante

importante da coordenação da contração e relaxamento cardíacos e da função cardíaca global. Anormalidades na ativação eléctrica, como o BCRE, podem causar na maioria dos casos, contração assíncrona e retardada da parede lateral, diminuindo portanto a eficiência mecano-energética do coração, resultando em IC. Esta situação funciona muitas vezes como um ciclo, onde os defeitos da condução podem conduzir diretamente a IC ou serem parte integral do processo de remodelagem que acompanha as cardiopatias avançadas. A remodelagem ventricular na IC é um processo progressivo que envolve alterações degenerativas e alterações adaptativas ao nível tecidular. Estas alterações incluem a hipertrofia dos miócitos, inflamação, necrose e fibrose, que afectam a geração, propagação e o sistema de condução ventricular dos impulsos⁷.

Num coração saudável, a ativação da parede ventricular ocorre pelo impulso de condução, onde durante um ritmo sinusal (RS) e na ausência de anormalidades da condução, a ativação eléctrica é relativamente síncrona (ocorrendo a ativação dos ventrículos em aproximadamente 70 ms). Existe uma ativação precoce no endocárdio septal do ventrículo esquerdo (VE) e uma ativação tardia no epicárdio da parede lateral do VE. A sequência normal de ativação eléctrica é perturbada em doenças que afectam o sistema de condução ventricular, como o BCRE. É de notar que aproximadamente um terço dos doentes com insuficiência cardíaca sistólica apresenta um complexo QRS com uma duração superior a 120 ms, o que habitualmente se manifesta como um BCRE. Este último altera a sequência de contração do VE, provocando a contração precoce ou tardia de segmentos das paredes, originando redistribuição do fluxo sanguíneo miocárdico, metabolismo miocárdico regional não uniforme e alterações nos processos moleculares regionais, tais como no processamento do cálcio e nas proteínas de stress.

Nestas circunstâncias, regiões com ativação eléctrica precoce contraem primeiro, o que não torna surpreendente que devido a esta alteração no acoplamento excitação-contração, uma ativação eléctrica assíncrona conduza a uma contração assíncrona⁴.

Estas perturbações eléctricas resultam em dissincronia ventricular esquerda, observada como um movimento paradoxal da parede septal, o que conduz a alterações na função de bomba cardíaca, uma vez que os atrasos da

condução intraventricular e AV agravam a disfunção do VE em doentes com cardiopatias subjacentes.

A extensão desta assincronia pode ser influenciada por alterações nas características do miocárdio, como a presença de isquemia, fibrose e cicatrizes, que acrescentam complexidade ao padrão de condução cardíaco.

Os efeitos deletérios desta dissincronia electro-mecânica consistem no movimento paradoxal da parede septal, enchimento ventricular sub-ótimo, diminuição da contractilidade do VE e aumento da regurgitação mitral. De modo global, a dissincronia parece representar um processo fisiopatológico que deprime de forma direta a função ventricular, provoca remodelagem do VE, conduz a ICC e aumenta o risco de morbilidade e mortalidade⁶.

Esta dissincronia pode existir a nível inter-auricular, aurículo-ventricular, interventricular e intraventricular. A maioria dos estudos têm enfatizado a importância da dissincronia intraventricular como o maior contribuinte para a progressão da IC assim como um preditor de resposta à TRC⁷.

Durante a TRC, o *pacing* do ventrículo direito (VD) e do ventrículo esquerdo geram duas ondas de ativação ventricular, que se iniciam nos locais de *pacing* de ambos os ventrículos e que se movem em direções opostas no sentido de se encontrarem. O benefício da TRC baseia-se na fusão eficiente destas duas ondas de despolarização, que sincronizam as paredes do VE. A restante ativação elétrica pode ser posteriormente modulada pelo ajuste dos tempos de impulsos do *pacing* a nível aurículo-ventricular e interventricular⁷, pois para além da condução intraventricular, os atrasos no tempo AV também influenciam a função mecânica das quatro câmaras cardíacas. O tempo ótimo da sístole auricular encontra-se relacionado com o aumento do desempenho cardíaco e da duração do enchimento diastólico, bem como da diminuição da regurgitação mitral pré-sistólica⁵. Deste modo, a TRC melhora a mecano-energética de um coração previamente assíncrono, tendo como benefícios a melhoria da eficiência de bomba cardíaca, a melhoria de enchimento do VE e a redução da severidade da regurgitação mitral.

TÉCNICAS DE IMPLANTAÇÃO DOS DISPOSITIVOS E SEUS RISCOS

A TRC é conseguida através da adição de um eléctrodo de *pacing* ao sistema clássico de *pacemaker* ou de CDI, que tipicamente inclui um eléctrodo na aurícula direita e outro no ventrículo direito. A implantação do eléctrodo no VE é tipicamente feita através da veia subclávia e veia cava superior, o que permite a canulação do seio coronário. Após canulação deste, uma venografia retrógrada é realizada para identificar a anatomia do seio coronário. O eléctrodo de *pacing* é depois avançado até à veia alvo, idealmente na área do VE onde o atraso da contração é maior. Este eléctrodo é portanto colocado nos ramos lateral, pósterolateral ou antero-lateral do sistema venoso coronário. Atualmente, a parede pósterolateral do VE parece ser a área preferida para a colocação do eléctrodo². O óptimo posicionamento do eléctrodo é dependente da aceitação deste na veia alvo, da adequada captura do estímulo pelo eléctrodo, da falta de estimulação pelo nervo frénico e/ou diafragmático e da estabilidade do eléctrodo. Esta via é a mais utilizada, porém, às vezes por motivos como a remodelagem do coração direito, regurgitação tricúspide significativa e variabilidade da anatomia do sistema venoso, outra opção é necessária, sendo nestes casos a via cirúrgica a utilizada para o posicionamento do eléctrodo no VE⁶, com duas opções: a via trans-apical ou a epicárdica.

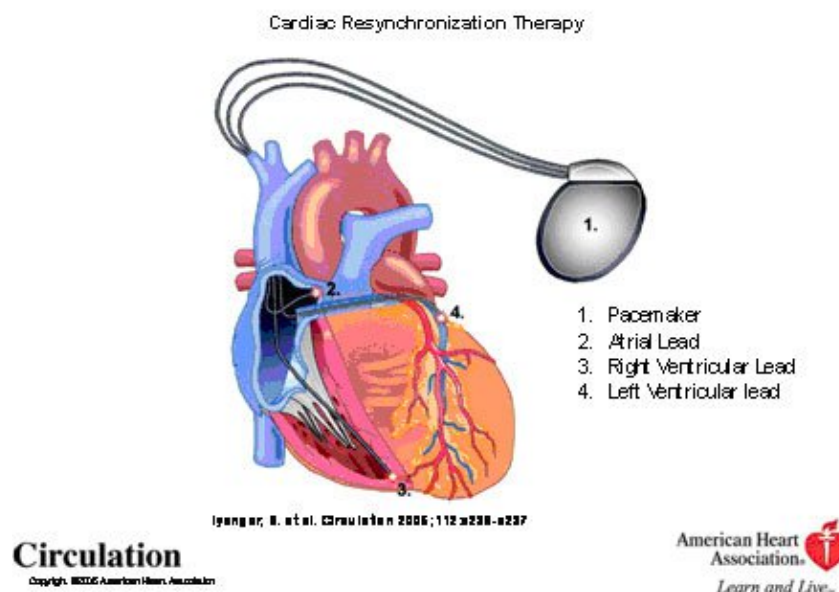


Figura 1. Dispositivo electrónico implantável usado na Terapia de Ressincronização Cardíaca. (retirada de: Circulation 2006; 112 in <http://cardiologyupdateunand.com>)

A estimativa de morte peri-operatória associada à TRC por via transvenosa nos ensaios controlados e randomizados foi de 0,8%, sendo a taxa de sucesso relacionada com a implantação do dispositivo em média de 90,8%⁸. As complicações são poucas, sendo a mais frequente a dissecação do seio coronário (aproximadamente 6 a 8%)⁹. A infecção e o deslocamento do eléctrodo também podem ocorrer. Esta é uma técnica exigente mesmo em mãos experientes e o principal motivo de insucesso é a incapacidade do correto posicionamento do eléctrodo, associada a uma taxa de insucesso de 10%¹⁰, o que leva facilmente ao prolongamento do tempo de procedimento e ao aumento do potencial nefrotóxico do contraste².

Na via cirúrgica trans-apical, após mini-toracotomia, é efetuada uma pequena pericardiotomia acima do *ápex* do VE e o eléctrodo *standard* é posicionado na cavidade do VE através do *ápex*, sendo estabilizado posteriormente por sutura. A via epicárdica inicia-se com uma toracotomia lateral seguida de abertura do pericárdio anteriormente ao nervo frénico. O coração é posteriormente rodado para a direita de modo a criar uma exposição óptima da parede lateral e o eléctrodo é fixado à área alvo por sutura⁹.

Até ao momento, e em relação à via cirúrgica, a alternativa epicárdica é a preferida.² Contudo, um estudo recente de Mihalcz, A. *et. al.* 2012¹¹, sugeriu que o método trans-apical pode ser um bom método alternativo ao epicárdico sem grandes diferenças de eficácia em doentes com IC avançada nos quais se opta pela via cirúrgica. É importante ressaltar que estes métodos cirúrgicos evitam a lesão venosa coronária e têm os seus benefícios nomeadamente um menor tempo de exposição a radiação e meios de contraste comparativamente com a via transvenosa, embora sejam sempre mais invasivos e portanto acarretam riscos como os inerentes a um internamento hospitalar mais prolongado.²

DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS IMPLANTÁVEIS NA TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA - DIFERENTES MODALIDADES

A TRC pode ser conseguida por dispositivos de CRT *pacing* (CRT-P), que permitem a regulação tanto do atraso AV, como a restauração da contração síncrona por *pacing* da aurícula direita e de ambos os ventrículos.

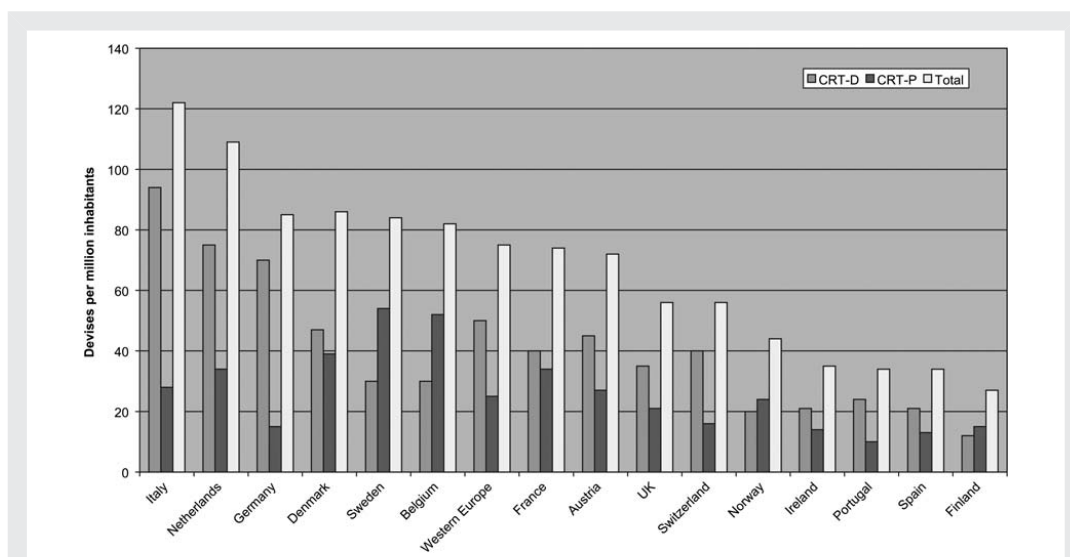
Uma função de cardio-desfibrilhador pode ser incluída no sentido de

desfibrilhar o coração internamente na presença de um evento arritmico *major*, e neste caso o dispositivo é chamado CRT-D.

Tendo em conta a disponibilidade destas duas opções, a questão CRT-D vs. CRT-P impõe-se.

O COMPANION foi o único ensaio controlado e randomizado que forneceu comparação direta entre a efetividade do CRT-P vs. CRT-D, embora tenha sido desenhado para avaliar diferenças entre o tratamento com CRT-D e a terapêutica farmacológica isolada. Apesar disto, este estudo não mostrou diferenças entre CRT-P e CRT-D para nenhum dos resultados excepto para a incidência de morte súbita de causa cardíaca. Assim, o CRT-D foi associado a uma redução estatisticamente significativa na incidência tanto de morte cardíaca como de morte súbita cardíaca (MSC) comparando com o CRT-P⁸.

A decisão de incluir ou não um cardio-desfibrilhador implantável (CDI) ao dispositivo é uma decisão frequentemente difícil, e as práticas variam amplamente. Devido à falta de dados comparativos entre CRT-P e CRT-D, à parte da informação limitada dada pelo estudo COMPANION, verifica-se uma variação geográfica considerável nas taxas de implantação dos dispositivos na Europa, o que reflete diferenças na interpretação e implementação das recomendações baseadas na evidência e nas prioridades administrativas no que respeita a apropriada alocação de recursos, como evidenciado no quadro 1¹².



Quadro 1: Taxas de implantação de CRT-D e CRT-P por milhão de habitantes na Europa em 2006. (retirado de: *European cardiac resynchronization therapy survey: rationale and design*, European Journal of Heart Failure (2009) 11, pág. 327)

Existe alguma sobreposição entre as indicações para CRT-P e CRT-D, o que torna a tarefa de seleccionar o dispositivo ainda mais difícil. Segundo as orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) de 2006 para MSC¹³, a utilização de um CDI é indicado como prevenção primária (indicação classe I) para doentes com IC e disfunção severa do VE, independentemente da etiologia subjacente, desde que tenham uma esperança de sobrevivência superior a 1 ano.

As orientações da ESC de 2007 para *pacing* cardíaco e TRC, recomendam fortemente a seleção do dispositivo mais apropriado (CRT-P ou CRT-D) para um doente com base na avaliação cuidadosa de dois pontos: a esperança de sobrevivência do doente e as limitações logísticas dos cuidados de saúde⁵.

Segundo Donegan, E. *et. al.* 2010⁸, a decisão de implantar CRT-P ou CRT-D depende principalmente dos factores de risco adicionais do doente para MSC, embora deixe em aberto que doentes com CRT-P podem desenvolver factores de risco adicional para MSC e por isso necessitarem de um *upgrade* para CRT-D.

Nas atuais recomendações da ESC de 2012 sobre IC, as indicações para a utilização do CRT-D continuam a ser como prevenção primária, em doentes com IC sintomática (NYHA classe II-III) e fracção de ejeção $\leq 35\%$ apesar de mais de 3 meses de tratamento farmacológico óptimo, os quais se espera que sobrevivam por mais de 1 ano com bom estado funcional (recomendação classe I)¹.

AValiação dos Resultados - Principais Estudos Clínicos que Suportam a Evidência Científica

Os efeitos clínicos da TRC a longo prazo foram primeiro analisados em estudos não controlados, nos quais se avaliaram os benefícios conferidos pelo *pacing* biventricular. Foram posteriormente efectuados ensaios multicêntricos aleatorizados com tratamentos transversais ou paralelos, de forma a comprovar o valor clínico da TRC em doentes com ICC avançada e em casos de RS com ou sem indicações para CDI.

Vários milhares de doentes com IC severa (NYHA classes III e IV) foram até agora estudados através de ensaios randomizados e controlados, com provas dadas de que a TRC melhora o resultado clínico neste grupo de doentes.

Quatro grandes estudos examinaram doentes com IC moderada a severa e defeitos da condução (isto é, QRS ≥ 120 ms) e baixa fracção de ejeção do ventrículo

esquerdo (FEVE) ($\leq 35\%$), ajudando a solidificar o papel da TRC nesta população de doentes.

O estudo MUSTIC (The Multisite Stimulation in Cardiomyopathies), reportado em 2001, foi um dos primeiros a examinar o impacto da TRC em 67 doentes com IC severa, RS e duração do QRS $> 150\text{ms}$. Este estudo cego, randomizado e controlado comparou, por três meses, as respostas em doentes com *pacing* inativo e *pacing* activo. Os critérios nele contemplados consistiram em doentes com IC de classe III da NYHA, com $\text{FEVE} \leq 35\%$, diâmetro diastólico final do VE $> 60\text{mm}$ e $\text{QRS} > 150\text{ms}$. Nos pacientes que completaram as duas fases do estudo, o *pacing* auriculo-biventricular melhorou significativamente a tolerância ao exercício, a qualidade de vida e reduziu as hospitalizações por IC^{6,7}.

Posteriormente, o estudo MIRACLE (The Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation) randomizou 453 doentes com IC de classes III e IV da NYHA com TRC e terapêutica farmacológica óptima vs. terapêutica farmacológica isolada. Os outros critérios de inclusão foram a $\text{FEVE} \leq 35\%$ e $\text{QRS} \geq 130\text{ ms}$. Neste estudo verificou-se uma melhoria sintomática (avaliada pela classe de NYHA e pelo score de qualidade de vida - normalmente avaliado pelo questionário ‘*Minnesota Living with Heart Failure*’) e funcional (distância percorrida no Teste da caminhada de 6 minutos). Estes resultados foram também acompanhados de melhorias na remodelagem ventricular assim como uma diminuição de 40% no risco de morte e hospitalização no grupo submetido a TRC^{5,7}.

Os próximos dois estudos com importância neste domínio, CARE-HF e COMPANION, foram concebidos para examinar os efeitos da TRC nos *endpoints* primários combinados de morbilidade e mortalidade⁵. No estudo CARE-HF (The Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure), 813 doentes com IC classes III e IV da NYHA mostraram a superioridade da TRC em relação ao tratamento médico optimizado. Verificou-se uma redução de 37% no risco relativo de hospitalização por eventos cardiovasculares e mortalidade global no grupo de doentes submetido a TRC. Neste caso, os critérios de inclusão requeriam doentes com $\text{FEVE} \leq 35\%$, mas um QRS mais largo em relação ao estudo MIRACLE, isto é, $\text{QRS} \geq 150\text{ ms}$ ou um QRS entre 120 e 149 ms na presença de evidência adicional de dissincronia mecânica definida ecocardiograficamente⁷.

Por último, o estudo COMPANION (The Comparison of Medical Therapy,

Pacing and Defibrillation in Heart Failure) foi o maior estudo conduzido neste sub-grupo de doentes. Um total de 1520 doentes com IC classe III ou IV da NYHA, QRS > 120 ms e FEVE < 35% foram randomizados para serem submetidos a terapêutica médica otimizada (TMO) isolada vs. *pacing* biventricular (CRT-P) + TMO ou *pacing* biventricular com desfibrilhador (CRT-D) + TMO. Os resultados mostraram que nos grupos sujeitos a CRT-P e CRT-D houve uma redução significativa das hospitalizações por IC, com um benefício adicional em relação à mortalidade no grupo submetido a CRT-D. Contudo este estudo não foi desenhado para comparar CRT-P vs. CRT-D, deixando a dúvida relativamente à melhor escolha do tipo de dispositivo electrónico implantável. Apesar deste benefício adicional demonstrado neste estudo no grupo submetido a CRT-D, o estudo CARE-HF demonstra já benefícios em relação à mortalidade mesmo na ausência de CDI¹⁴.

Os estudos randomizados demonstraram até aqui o evidente papel da TRC em doentes com IC de classe III ou IV da NYHA com disfunção ventricular esquerda e QRS prolongado, provando que esta terapêutica melhora os sintomas, reduz a necessidade de hospitalização e melhora a sobrevida através da remodelagem reversa e da diminuição da progressão da doença.

Mais recentemente, vários estudos têm-se debruçado sobre as questões que permanecem em aberto na TRC, nomeadamente à extensão dos benefícios da TRC em doentes com graus de IC menos avançada. Uma vez que a TRC induz remodelagem reversa do VE e diminui a progressão da doença em doentes com IC de classes da NYHA III e IV, isto poderia ser também benéfico em doentes com classes menos avançadas. Os principais objetivos do tratamento para os doentes com IC de classes funcionais I ou II da NYHA são: prevenir a progressão da doença e da ICC e reduzir a mortalidade cardíaca, principalmente devido a morte súbita cardíaca. Porém o valor clínico desta terapêutica nesta população exige *endpoints* relevantes, sendo talvez o mais importante a combinação de sintomas, morbilidade e mortalidade e a remodelagem reversa⁵.

Neste sentido surgiram os estudos CONTAK-CD (The Cardiac Resynchronization Therapy for the Treatment of Heart Failure in Patients with Intraventricular Conduction Delay and Malignant Ventricular Tachyarrhythmias) e MIRACLE ICD-II (Effects of Cardiac Resynchronization on Disease Progression in

Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction) a par com um sub-estudo do CARE-HF. Estes revelaram evidência favorável na remodelagem reversa que foi observada em ambos os estudos no grupo de doentes com sintomas de IC de classe II da NYHA^{15,16,17,18,19}. Esta hipótese foi criando bases para o surgimento dos estudos REVERSE-HF, MADIT-CRT e RAFT.

O estudo REVERSE-HF (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) randomizou 610 doentes com IC de classes I e II da NYHA com duração do QRS $\geq$ 120ms e FEVE $\leq$ 40% (valor médio 27%) que receberam TRC vs. controlo por 12 meses. Este estudo demonstrou que a TRC pode atrasar a progressão da IC neste grupo através da remodelagem reversa, verificada através de alterações ecocardiográficas nos doentes submetidos a TRC²⁰.

Por sua vez, o estudo MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy)²⁰, envolveu 1820 doentes que foram seguidos por 2,4 anos. Os critérios incluíram FEVE $<$ 30%, duração do QRS $>$ 130ms e doentes com IC de classe I ou II da NYHA. Os doentes foram randomizados, sendo um grupo submetido a CDI vs. outro a CRT-D. Aproximadamente dois terços da população tinha um QRS $>$ 150 ms e 80% tinham IC de classe II da NYHA. Neste estudo, a probabilidade de sobrevivência livre de IC mostrou-se muito maior no grupo submetido a CRT-D que no grupo sujeito apenas a CDI²¹. A superioridade da TRC verificou-se também pela redução de 41% no risco de hospitalização por IC e pelo resultado relativamente à remodelagem reversa, com uma diminuição do volume telesistólico do VE de 57 mL no grupo CRT-D vs. 18 mL no grupo de doentes apenas com CDI²⁰.

O mais recente estudo RAFT (The Canadian Study of Survival Benefit Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) estudou 1798 doentes com IC de classes II e III da NYHA por um período de 40 meses. O *endpoint* primário de morte e/ou hospitalização por IC ocorreu em 33,2% dos doentes do sub-grupo CRT-D vs. 40,3% no sub-grupo sujeito a CDI. Quando estratificados por severidade da IC, a redução de 27% do risco relativo no *endpoint* primário foi observada no grupo de doentes com IC de classe II da NYHA²¹.

É interessante notar que a resposta ao *pacing* biventricular nos três estudos anteriormente mencionados foi melhor em doentes com QRS mais largo

(QRS>150 ms) e naqueles com morfologia de BCRE⁷.

É com base nesta evidência científica que hoje as recomendações acerca do uso da TRC na IC se expandiram deixando de serem apenas classicamente aplicadas a doentes com IC severa.

INDICAÇÕES PARA TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA – RECOMENDAÇÕES ATUAIS (SOCIEDADE EUROPEIA DE CARDIOLOGIA, 2012)¹

Segundo as mais recentes diretivas da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), ‘*ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*’, podemos dividir as recomendações para a TRC, em doentes com fracção de ejeção persistentemente reduzida e terapêutica farmacológica ótima, num sub-grupo de doentes em que a **evidência é forte** (RS, classe funcional de IC da NYHA II, III e IV) e noutro sub-grupo em que a **evidência é incerta** (doentes com IC sintomática – classes de NYHA de II a IV, em fibrilação auricular (FA) ou com uma indicação convencional para *pacing*).

Com base na evidência dos dois ensaios chave, COMPANION e CARE-HF, para a IC mais severamente sintomática, e nos dois ensaios chave para a IC leve a moderada, MADIT-CRT e RAFT, a ESC afirma que já não existe dúvida que os doentes em que se espera que irão sobreviver com bom estado funcional por mais de 1 ano devem receber TRC se estão em RS, se a sua FEVE é baixa ($\leq 30\%$), se a duração do seu QRS é marcadamente prolongada ($\geq 150\text{ms}$) e se o ECG evidencia morfologia de BCRE, independentemente da severidade dos sintomas.

Neste domínio, as recomendações da ESC resumem-se ao apresentado nos quadros 2 e 3 (classes de recomendação e níveis de evidência explanados no Anexo I).

Recommendations for the use of CRT where the evidence is strong—patients in sinus rhythm with NYHA functional class III and ambulatory class IV heart failure and a persistently reduced ejection fraction, despite optimal pharmacological therapy

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
LBBB QRS morphology CRT-P/CRT-D is recommended in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 120 ms, LBBB QRS morphology, and an EF $\leq 35\%$, who are expected to survive with good functional status for >1 year, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A	156, 157
Non-LBBB QRS morphology CRT-P/CRT-D should be considered in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 150 ms, irrespective of QRS morphology, and an EF $\leq 35\%$, who are expected to survive with good functional status for >1 year, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	IIa	A	156, 157

CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; EF = ejection fraction; HF = heart failure; LBBB = left bundle branch block; NYHA = New York Heart Association.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReferences.

Quadro 2: Recomendações para o uso da TRC onde a evidência é forte. (retirado de: *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*, European Heart Journal 33, pág. 1814)

Recommendations for the use of CRT where the evidence is strong—patients in sinus rhythm with NYHA functional class II heart failure and a persistently reduced ejection fraction, despite optimal pharmacological therapy

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
LBBB QRS morphology CRT, preferably CRT-D is recommended in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 130 ms, LBBB QRS morphology, and an EF $\leq 30\%$, who are expected to survive for >1 year with good functional status, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A	154, 155
Non-LBBB QRS morphology CRT, preferably CRT-D should be considered in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 150 ms, irrespective of QRS morphology, and an EF $\leq 30\%$, who are expected to survive for >1 year with good functional status, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	IIa	A	154, 155

CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; EF = ejection fraction; HF = heart failure; LBBB = left bundle branch block; NYHA = New York Heart Association.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReferences.

Quadro 3: Recomendações para o uso da TRC onde a evidência é forte. (retirado de: *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*, European Heart Journal 33, pág. 1814)

Ainda de acordo com estas diretrizes, existem duas situações clínicas mencionadas onde a evidência para o uso da TRC é pouca (ou até contrária), nomeadamente na FA e quando um paciente com redução da fracção de ejeção tem indicação para *pacing* convencional sem outra indicação para TRC.

No caso da FA, o pequeno estudo cego MUSTIC (Multisite Stimulation in

Cardiomyopathies), incluiu 59 doentes com IC com FE reduzida e FA persistente/permanente, uma frequência ventricular baixa necessitando de *pacing* ventricular permanente e uma duração do QRS de *pacing* ≥ 200 ms. O estudo teve um desenho de 3 meses de *pacing* convencional vs. 3 meses de TRC. Neste estudo houve uma taxa de desistências de 42% e não houve diferença no *endpoint* primário de distância percorrida no teste da caminhada de 6 minutos. A questão que transforma este assunto num problema em debate é o facto da maioria dos ensaios randomizados e controlados excluïrem os doentes em FA. O estudo RAFT incluiu 229 doentes com FA permanente ou flutter e com uma frequência ventricular controlada (≤ 60 b.p.m. em repouso e ≤ 90 b.p.m. durante o teste da caminhada de 6 minutos) ou com ablação da junção AV planeada. As análises obtidas não revelaram diferenças em relação ao efeito do tratamento relacionadas com o ritmo de base, porém este sub-grupo de doentes incluídos representa apenas uma pequena parte da população global.

Relativamente aos doentes com indicação convencional para *pacing* o problema é o mesmo verificado com os doentes com FA, uma vez que excepto o estudo RAFT, nenhum outro grande estudo randomizado e controlado englobou este grupo de doentes. No estudo RAFT, 135 doentes com duração de QRS de *pacing* ≥ 200 ms foram incluídos, o que resulta numa pequena amostra para que se possa obter uma análise significativa. Contudo, o *pacing* ventricular direito convencional altera a normal sequencia de ativação cardíaca de forma semelhante ao BCRE, e dados experimentais e observacionais sugerem que isto pode conduzir a deterioração da função sistólica do VE, portanto nesta base, a TRC é recomendada pela ESC como uma alternativa ao *pacing* ventricular direito convencional em doentes com IC com baixa fracção de ejeção que têm uma indicação padrão para *pacing* ou naqueles que requerem uma mudança no gerador ou revisão do *pacemaker* convencional.

Neste seguimento, a ESC faz recomendações no que diz respeito a estas duas condições, segundo o apresentado no quadro 4.

Recommendations for the use of CRT where the evidence is uncertain—patients with symptomatic HF (NYHA functional class II–IV) and a persistently reduced EF despite optimal pharmacological therapy and in AF or with a conventional pacing indication

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Patients in permanent AF			
CRT-P/CRT-D may be considered in patients in NYHA functional class III or ambulatory class IV with a QRS duration ≥ 120 ms and an EF $\leq 35\%$, who are expected to survive with good functional status for >1 year, to reduce the risk of HF worsening if:	IIb IIa IIb	C	–
• The patient requires pacing because of an intrinsically slow ventricular rate		B	163a
• The patient is pacemaker dependent as a result of AV nodal ablation		C	–
• The patient's ventricular rate is ≤ 60 b.p.m. at rest and ≤ 90 b.p.m. on exercise.			
Patients with an indication for conventional pacing and no other indication for CRT			
In patients who are expected to survive with good functional status for >1 year:	IIa IIb	C	–
• CRT should be considered in those in NYHA functional class III or IV with an EF $\leq 35\%$, irrespective of QRS duration, to reduce the risk of worsening of HF		C	–
• CRT may be considered in those in NYHA functional class II with an EF $\leq 35\%$, irrespective of QRS duration, to reduce the risk of worsening of HF			

CRT-D = cardiac resynchronization therapy defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; EF = ejection fraction; HF = heart failure; NYHA = New York Heart Association.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReferences.

Quadro 4: Recomendações para o uso da TRC onde a evidência é incerta. (retirado de: *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*, European Heart Journal 33, pág. 1816)

AVALIAÇÃO DA DESSINCRONIZAÇÃO ELÉCTRICA E MECÂNICA - COMO SELECIONAR OS DOENTES?

Os doentes candidatos a TRC são primariamente doentes com insuficiência cardíaca com função ventricular esquerda reduzida, e portanto a avaliação das funções sistólica e diastólica é necessária, assim como a avaliação das pressões de enchimento do VE. A informação acerca da FEVE é de importância crucial, uma vez que as recomendações indicam a FEVE como um critério principal de seleção para a TRC. Posteriormente, informação acerca da dissincronia cardíaca é necessária. Embora atualmente as recomendações não incluam a dissincronia cardíaca como critério de seleção, a probabilidade de resposta à TRC é maior na presença de dissincronia do VE. Para além disso, o conhecimento acerca do local de ativação mecânica mais tardia é importante para o melhor posicionamento do eléctrodo de *pacing* no VE. A informação acerca da presença e extensão do tecido cicatricial também é relevante, uma vez que doentes com extensa cicatriz tecidual têm uma baixa probabilidade de resposta à TRC e se essa cicatriz se localiza no local de implantação do eléctrodo no VE, a probabilidade de falha da

terapêutica é elevada.

Todos os aspectos acima apresentados são de considerar na seleção dos doentes sujeitos a TRC. Os marcadores de dissincronia correntemente utilizados baseiam-se nos dados do ECG de superfície de 12 derivações. O racional para o uso da largura do QRS como uma indicação da dissincronia ventricular é o facto das anormalidades na condução eléctrica contribuírem para a dissincronia mecânica, tendo sido este o parâmetro mais consistentemente usado em ensaios clínicos e considerado um marcador simples e conveniente na seleção destes doentes⁶. Apesar do referido, este critério é imperfeito, pois é impreciso na predição da resposta à TRC, devido à complexidade e aos múltiplos níveis de dissincronia eléctrica e mecânica no coração disfuncionante. A ecografia tem sido usada para a seleção destes doentes. Técnicas de ecocardiografia como o M-mode, a ecocardiografia bi e tridimensional e a imagem de Doppler tecidual (TDI) têm sido estudadas no sentido de identificarem critérios para uma melhor seleção dos doentes, contudo estes não têm sido convincentes para predizer a resposta à TRC. A TDI facilita a medição da dissincronia através da avaliação da direcção e velocidade do movimento longitudinal da parede do miocárdio, sendo que a diferença nas velocidades dos vários segmentos pode ser observada. Contudo, com a TDI, a movimentação miocárdica passiva não pode ser distinguida das contrações ativas, o que acontece quando avaliamos um doente com cardiopatia isquémica que pode ter segmentos com cicatriz^{7,22}.

O estudo PROSPECT (Results of the Predictors of Response to CRT) e o RethinQ (Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes) são estudos multicêntricos desenhados para avaliar a utilidade dos parâmetros de dissincronia e preverem a resposta à TRC. O estudo PROSPECT é um estudo não randomizado, observacional e prospectivo, que envolveu 426 doentes sujeitos a colocação do dispositivo de acordo com os atuais critérios electrocardiográficos. Antes da colocação dos dispositivos, os doentes foram submetidos a avaliações da dissincronia através de vários métodos para avaliar a dissincronia intra e interventricular, incluindo o M-mode e o TDI. Neste estudo, nenhum critério ecográfico foi capaz de predizer a resposta à TRC^{7,23}.

O estudo RethinQ por sua vez envolveu 215 doentes com IC de classe funcional da NYHA III ou IV, FEVE $\leq$ 35% e duração do QRS $<$ 130ms. A

dissincronia foi avaliada pelos métodos M-mode e parâmetros do TDI, sendo que também este não revelou nenhum critério ecocardiográfico que pudesse prever a resposta a esta terapêutica⁷.

Novas técnicas ecocardiográficas estão a ser desenvolvidas como o *speckle tracking*, modalidade que mede os atrasos nas taxas de deformação radial e longitudinal entre diferentes paredes e a ecocardiografia tridimensional, que permite obter as alterações regionais do volume em cada momento do ciclo cardíaco. A ressonância magnética cardíaca (RMC) poderá também vir a ser útil ao permitir a obtenção do nível de fibrose e movimento das paredes para que se possa determinar o índice de sincronização tecidular (RMC-IST). O estudo tomográfico de perfusão e função ventricular (GATED- SPECT), técnica de medicina nuclear, tem sido também utilizada permitindo não só a determinação indireta do fluxo sanguíneo, como a contractilidade regional e o espessamento sistólico^{24,25,26,27,28,29}.

Nenhum estudo randomizado e controlado demonstrou até ao momento, que estes novos avanços sejam superiores aos atuais critérios de seleção dos doentes.

GESTÃO DOS NÃO-RESPONDEDORES – MAXIMIZAÇÃO DA RESPOSTA

Apesar do claros benefícios apresentados pela TRC, existem questões que ainda permanecem em aberto, sendo atualmente a mais significativa, o facto de mais de um terço dos doentes tratados com TRC não obtêm nenhum benefício. Tendo em conta os consideráveis custos que advêm tanto da IC, como da TRC como opção terapêutica, não podemos subestimar a importância de maximizar a resposta em todos os doentes.

A heterogeneidade na definição de resposta à TRC é em si uma barreira potencial ao progresso nesta área dos não-respondedores³⁰.

Existem diferentes motivos apresentados na literatura para explicar os não respondedores: primeiro, a seleção dos doentes baseada na duração do QRS não é óptima, dado que existem na literatura muitas referências ao facto de que a duração do QRS não prediz resposta à TRC e acredita-se que a dissincronia mecânica (avaliada por técnicas ecocardiográficas) e não a elétrica seja um importante factor de resposta à terapia, sendo a dissincronia intraventricular

sugerida como o factor mais importante desta resposta³¹. Em oposição, existem estudos que revelam que a decisão deve ser baseada nas recomendações atuais e não em índices de dissincronia ecocardiográfica³², que até hoje não se revelaram melhores preditores de resposta à TRC que os critérios electrocardiográficos atuais. O grande problema na avaliação da dissincronia ventricular reside também no facto da avaliação ser feita por diferentes técnicas ecocardiográficas, bem como com o recurso à utilização de *cut-offs* diversos. O grande estudo multicêntrico PROSPECT revelou que a estes métodos lhes faltava sensibilidade e especificidade para que pudessem afectar a tomada de decisões clínicas²³.

O posicionamento do eléctrodo de *pacing* no local que não o ideal, também tem sido sugerido como um factor que pode contribuir para uma pior resposta à TRC³¹.

Outro dos motivos apresentados é a presença de extenso tecido cicatricial no VE, uma vez o eléctrodo implantado neste local impossibilita uma resposta máxima à TRC^{33,34}. Esta informação poderá ser obtida futuramente por várias técnicas de imagem como a ecocardiografia, a RMC e a medicina nuclear.

A presença de disfunção ventricular direita severa e hipertensão pulmonar também foram demonstradas como sendo associadas a não resposta e até a mau prognóstico em doentes tratados com TRC³⁵.

Em alguns doentes, informação acerca da presença e localização das veias cardíacas previamente à implantação pode ser importante, uma vez que, se estas estão ausentes na região de ativação mecânica mais tardia, a abordagem transvenosa para o *pacing* do VE pode não ser a mais vantajosa, prejudicando a resposta.

Um motivo também apontado para este problema, é a adequada programação do dispositivo, sendo muito importante a optimização dos atrasos aurículo-ventricular e interventricular, de modo a encontrar o intervalo óptimo para que haja um maior tempo de enchimento diastólico, e assim, um maior volume ejectado, diminuindo a probabilidade de regurgitação mitral pré-sistólica³⁶.

De um modo geral, os estudos indicam que alguns doentes com doença cardíaca isquémica (DCI), os doentes com bloqueio completo de ramo direito (BCRD), as IC em classe IV da NYHA, a insuficiência renal crónica, a diabetes

mellitus, o aumento dos níveis de péptido natriurético cerebral, a regurgitação mitral grave e a idade avançada têm má resposta à TRC e estão associados a um pior prognóstico. Pelo oposto, os doentes com cardiopatia não isquémica, BCRE, QRS largo e dimensões pequenas do VE apresentam melhor resposta à TRC³⁷.

Sendo vários os factores que podem ser responsáveis pela resposta à TRC, faz sentido avaliar parâmetros para além da largura do QRS de modo a tentar diminuir esta alta taxa de não-respondedores⁶.

SEGUIMENTO E PROGNÓSTICO

O cuidado pós-implantação não deve ser esquecido, uma vez que o correto seguimento melhora os resultados finais, após os benefícios hemodinâmicos da implantação.

O seguimento destes doentes deve englobar a optimização dos intervalos AV e interventriculares, a informação dada pelo dispositivo para estratificar os doentes quanto ao seu risco e titular as suas medicações, e a identificação precoce e tratamento dos não-respondedores⁷.

Existem atualmente dados consideráveis que sugerem que o ajuste e optimização do intervalo AV pode resultar em benefícios hemodinâmicos. O melhor benefício resulta de intervalos AV mais curtos que aqueles para doentes com QRS estreitos, pois permitem uma completa captura dos ventrículos pelas duas frentes de onda de ativação do *pacing*. O valor exacto deste intervalo AV é específico para cada doente, porém no estudo PATH-CHF (The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure), o atraso AV óptimo médio para doentes com $QRS \geq 150ms$ foi de 43% do seu intervalo AV intracardíaco intrínseco e para doentes com QRS estreitos foi de 80% do seu intervalo AV intracardíaco intrínseco³⁸.

Recentemente, Mullens *et. al.* mostrou que uma percentagem substancial dos não-respondedores podem beneficiar de optimização do intervalo AV⁷. Isto não significa que todos os doentes durante o seguimento necessitam de optimização do intervalo AV, porém devido a fatores individuais, presença de cicatrizes ou até de diferenças no posicionamento do eléctrodo, a avaliação deste parâmetro deverá estar sempre presente.

O intervalo interventricular (VV) também é um factor de importância. Os novos dispositivos têm a opção de optimizar o intervalo VV, permitindo que o VE

e o VD sejam estimulados simultaneamente ou de modo sequencial. Embora na maioria dos casos, a contração simultânea do VE e do VD produza os melhores resultados hemodinâmicos, em alguns, a pré-excitação do VE antes do VD parece otimizar a sincronização e aumentar a função sistólica do VE. Isto permite aos doentes que anteriormente tinham uma dissincronia ventricular ajustar os seus padrões de despolarização otimizando a sua função cardíaca global.

É de ressaltar que o seguimento destes doentes deve ser feito por uma equipa multi-disciplinar de profissionais de saúde (cardiologistas, enfermeiros, técnicos de cardiopneumologia, entre outros), no sentido da optimização dos dispositivos e do cuidado contínuo do doente com IC que *per se* não implica só a monitorização técnica do aparelho.

Em relação ao prognóstico destes doentes, os dados recentes do estudo ‘*The European CRT Survey*’³⁹ que envolveram o *follow-up* por 1 ano de doentes de 141 centros e 13 países entre Novembro de 2008 e Junho de 2009, mostraram uma sobrevivência global superior a 90%. Este estudo, que engloba doentes representativos daqueles encontrados na prática clínica diária, sustenta os benefícios da TRC em relação à melhoria de sintomas e à redução da mortalidade e do número de hospitalizações, observados nos outros estudos randomizados e controlados até ao momento, como analisado no quadro 5.

	COMPANION ³	CARE-HF ^{4,38}	REVERSE ^{5,39}	MADIT-CRT ⁶	RAFT ⁷	CRT Survey
No. of patients (CRT-P/CRT-D)	1212	409	419	1089	894	2438
Control groups	308	404	191	731	904	0
Mean follow-up (months)	14.8–16.5	37.4	12	28.8	40	12
Baseline characteristics (%)						
Mean age (years)	67	66	62	65	66	68
Men	67	74	79	75	83	76
Ischaemic heart disease	55	38	55	55	67	51
Atrial fibrillation	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	13	23
Previous device	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	NA ^b	28
Ventricular paced rhythm	0 ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	8	18
RBBB	10	0 ^a	10	13	9	6
QRS duration (ms)	160	165	153	65% >150	158	160
Mean LVEF	22	24.8	27	24	23	26
NYHA class						
I–II	0 ^a	0 ^a	100	100	80	22
III–IV	100	100	0 ^a	0 ^a	20	78
Outcomes in the CRT-D/P treated group (n, %)						
Mortality during follow-up	246 (20.3)	101 (24.7)	9 (2.2)	74 (6.8)	186 (20.8)	207 (9.8) ^c
Death or hospitalization for HF	449 (37.1)	118 (28.9) ^d	26 (6.2)	187 (17.2)	297 (33.2)	501 (23.7) ^e

CRT-D and CRT-P, cardiac resynchronization with or without an implantable cardioverter defibrillator function, respectively; HF, heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; RBBB, right bundle branch block.

^aThese were exclusion criteria in the trials.

^bPrevious ICDs were exclusion criteria in RAFT and only paced rhythm is reported.

^cFollow-up data available for 2111 (86.6% of the total cohort).

^dCombined mortality and hospitalization data from CARE-HF 2005 publication.

^eHospitalization data available for 1797 (73.7% of the total cohort).

Quadro 5: Comparação das características e resultados entre os estudos controlados e randomizados selecionados e o estudo CRT survey. (retirado de: *The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results*, European Journal of Heart Failure, 2012, pág. 69)

O estudo revelou uma taxa de complicações relacionada com o dispositivo de 10%, sendo as causas mais comuns o deslocamento do eléctrodo e a estimulação do nervo frénico com uma taxa de aproximadamente 3% e uma taxa de infeções associadas de 1,6%.

Ainda como avaliação do prognóstico, segundo este estudo, foi possível verificar que uma classe funcional de IC da NYHA III-IV, a presença de FA, a etiologia isquémica e o dispositivo do tipo CRT-P foram independentemente associados a pior sobrevida³⁹.

CUSTO- EFETIVIDADE

Os custos dispensados com a IC correspondem a 1 a 2% do orçamento total em saúde, com o custo em hospitalizações constituindo 60 a 70% deste valor⁴⁰.

A TRC tem demonstrado vantagens em termos de custo-benefício nos doentes com IC de classe da NYHA III ou IV, disfunção do VE e prolongamento da duração do QRS, pelo que neste grupo verificou-se um incremento no rácio custo-

efetividade (ICER) de 7 538 para 18 017 euros⁴⁰.

Nos doentes com IC de classe da NYHA I/II, segundo dados do *cohort* europeu do estudo REVERSE, quando comparado o grupo de doentes sem TRC com os indivíduos submetidos a TRC, os últimos representaram um custo adicional de 11 455 euros no período de 10 anos pós-implantação. Contudo, o tratamento conferiu 0,94 anos adicionais, ou 0,80 QALYs (anos de vida ganhos ajustados à qualidade de vida) no mesmo período, portanto o ICER foi de 12 172 euros por ano de vida ganho e 14 278 euros por QALY ganho, sendo necessário tratar cerca de 5 doentes para evitar uma morte aos 10 anos, segundo este estudo⁴⁰.

Até hoje, não existem dados em Portugal que nos permitam fazer esta avaliação, porém os dados europeus constituem uma visão aproximada do nosso panorama, e por isso, a terapêutica com estes dispositivos apresenta uma relação custo-efetividade altamente positiva em termos de anos de vida ajustados à qualidade de vida¹².

CONTROVÉRSIAS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Como a IC é uma patologia de desenvolvimento progressivo, questiona-se a necessidade de melhorar o tratamento da IC pela prevenção da sua progressão.

Deve a TRC ser aplicada precocemente no seu processo de desenvolvimento ou pode esperar até que a remodelagem ventricular tenha atingido um estadio onde os sintomas são dominantes? Em que momento as anomalias estruturais se tornam irreversíveis e a desregulação neuro-hormonal é tão acentuada que é difícil reverter-las? É a prevenção da progressão da IC ou o alívio dos sintomas o alvo da TRC?^{41,42}

Os doentes com IC de classe funcional da NYHA I ou II envolvidos no estudo MADIT-CRT e no REVERSE tiveram uma mortalidade a 1 ano de 2-3%. A diminuição na mortalidade é difícil de comprovar em doentes com IC nestas classes funcionais, contudo o estudo RAFT com um tempo de seguimento de 3,5 anos demonstrou que a terapêutica com CRT-D foi capaz de diminuir a mortalidade em doentes com IC menos grave, estando 80% dos doentes tratados com CRT-D vivos após 4 anos. Apesar disto, doentes com apenas sintomas leves de IC têm uma mortalidade global baixa, mesmo sem TRC.

O estudo *Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events*¹⁵, foi desenhado para avaliar a eficácia da terapêutica CRT-D como indicação preventiva em doentes relativamente assintomáticos a receberem tratamento médico apropriado, com doença cardíaca isquémica e IC de classe funcional de NYHA I ou II ou com doença cardíaca não isquémica e com IC de classe funcional da NYHA II, com redução da fração de ejeção, alargamento do QRS e RS. O uso de CRT-D associou-se a uma redução de 34% no risco de morte ou eventos relacionados com a IC, comparativamente com o uso de CDI isolado. O benefício foi dado pela redução de 41% no risco de eventos relacionados com a IC, um achado primariamente evidente no sub-grupo de doentes com QRS $\geq$ 150ms. Este estudo fornece evidência de que a terapêutica preventiva com CRT-D diminui o risco de eventos relacionados com a IC em doentes com doença cardíaca isquémica ou não isquémica que têm sintomas mínimos de IC mas que apresentam um complexo QRS alargado¹⁵.

No que respeita à problemática da FA, sabe-se que a sua prevalência aumenta com a gravidade da IC, afetando aproximadamente 30% dos doentes com IC avançada. A forma permanente da FA está presente em 10 a 30% dos doentes com IC e está associada a aumento da morbi-mortalidade⁴³. Apesar disto, a maioria dos ensaios clínicos no contexto da TRC incluiu apenas doentes em RS. Portanto impõe-se saber como os doentes com FA responderão a esta modalidade terapêutica⁶.

Apesar da agressiva terapêutica de controlo da frequência, a competição com a condução AV intrínseca pode ser um problema clínico. Nestes casos, os dispositivos de TRC devem ser programados a uma frequência de base elevada de modo a ultrapassar a condução intrínseca. Alternativamente, a ablação do nó AV pode ser efectuada para garantir o *pacing* biventricular apropriado^{44,45}.

No estudo MUSTIC, a FE aumentou cerca de 4% nos doentes com FA, comparativamente aos 5% de aumento nos doentes em RS 12 meses após seguimento, tendo a regurgitação mitral diminuído cerca de 50% nos primeiros, comparando com 45% nos últimos².

Duas meta-análises foram publicadas nesta área, em 2008 Upadhyay *et al.* resumizou cinco estudos, revelando que os doentes com FA tiveram grandes melhorias na FEVE, qualidade de vida e na distância percorrida no teste da

caminhada de 6 minutos, embora com menor benefício clínico quando comparados com os doentes em RS. Wilton *et al.* mostraram recentemente numa segunda meta-análise, que o risco de não resposta à TRC foi maior nos doentes com FA comparativamente aos doentes em RS. Este último autor também analisou o papel da ablação do nó AV nestes doentes e mostrou que o risco de não resposta à TRC é significativamente reduzido pela ablação do nó AV, facto também demonstrado por Gasparini *et al.*⁴⁵. Em contraste, os doentes com FA tratados com TRC sem ablação da junção AV, cujo controlo da frequência foi alcançado através de fármacos cronotrópicos negativos, tiveram menor benefício⁵.

Segundo as recomendações atuais da ESC, a evidência nos doentes com FA e IC sintomática – classes de NYHA de II a IV – sugere que a TRC deve ser considerada se associada a ablação do nó AV (indicação classe IIa)¹.

Quanto à questão do *pacing* crónico do VD, sabe-se que este induz dissincronia no VE com efeitos nefastos na sua função, tendo os doentes com *pacemaker* prévio e disfunção ventricular esquerda grave indicação para *pacing* biventricular - indicação classe IIa⁵.

Também têm sido feitos esforços no sentido de avaliar os efeitos da TRC nos doentes com IC e QRS estreitos. Poucos estudos demonstraram que a TRC pode ser benéfica nestes doentes⁴⁶. O mais recente estudo Echocardiographic Guided Cardiac Resynchronization Therapy (EchoCRT), multicêntrico e randomizado, que envolvia 1000 doentes com QRS estreitos e evidência de dissincronia ecocardiográfica e com um *endpoint* primário de redução da mortalidade por todas as causas ou da hospitalização por eventos cardiovasculares, foi suspenso por ausência de benefício e até piores resultados neste grupo de doentes⁴⁷.

Nos estudos CARE-HF, MADIT-CRT, MIRACLE, Contak CD e RAFT nenhuma melhoria foi encontrada nos doentes com BCRD⁴⁵. Dados recentes sugerem que nos doentes com morfologia não-BCRE existe uma condução intraventricular não específica que comporta um pior resultado à TRC, sendo os doentes com BCRD os de pior prognóstico⁷.

A dissincronia cardíaca é comum em doentes com IC, associada ou não a DCI. Usando os dados do estudo CARE-HF, foi possível verificar que os benefícios da TRC em doentes com ou sem DCI foram semelhantes em termos relativos, porém como os doentes com DCI tinham pior prognóstico, o benefício em termos

absolutos era maior neste grupo^{32,48}. Será necessária mais evidencia para perceber até que ponto a questão da etiologia é uma variável importante nos doentes submetidos a TRC.

CONCLUSÃO

O *pacing* biventricular é atualmente reconhecido como uma estratégia terapêutica segura e eficaz para o tratamento de doentes com insuficiência cardíaca refratária ao tratamento farmacológico otimizado.

A implantação de dispositivos de TRC alteram a história natural da doença através do *pacing* sincronizado do ventrículo direito e esquerdo, melhorando a sua contractilidade, reduzindo os sintomas e aumentando a sobrevida dos doentes.

Embora a TRC tenha tido grande impacto na área da IC, o seu completo potencial ainda não foi totalmente compreendido. Ao longo dos próximos anos, um maior conhecimento acerca da dissincronia ventricular, um melhor entendimento acerca dos locais específicos de *pacing* e uma redução dos não-respondedores, permitirão melhorar a eficácia desta terapêutica, aumentar a sua aplicabilidade e consequentemente a sua relação custo-efetividade.

ANEXOS

Anexo I – Classes de Recomendação e Níveis de Evidência (quadros retirados de: *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*, European Heart Journal 33, pág. 1791)

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Anexo II – Classificação funcional da New York Heart Association baseada na gravidade dos sintomas e grau de atividade física (quadro retirado de: *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*, European Heart Journal 33, pág. 1794)

Class I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McMurray V, *et. al.* (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 33: 1787 - 1847.
2. Jeevanantham V, *et. al.* (2009) Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: An update. *Cardiology Journal* 16: 197-209.
3. Ceia F, *et.al.* (2002) Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *The European Journal of Heart Failure* 4: 531-539.
4. Prinzen W, *et.al.* (2011) Mechano-energetics of the asynchronous and resynchronized heart. *Heart Failure Reviews* 16: 215-224.
5. Vardas E, *et. al.* (2007) Orientações para *pacing* cardíaco e terapia de ressinchronização cardíaca. *European Heart Journal* 28: 2256-2295.
6. Owen S, *et.al.* (2009) Cardiac Resynchronization Therapy. *The Ochsner Journal* 9:248-256.
7. Singh P, Gras D (2011) Biventricular pacing: current trends and future strategies. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehr366.
8. Donegan E, *et. al.* (2010) Cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure. National Institute for Health and Clinical Excellence, guidance 120.
9. Yu C, *et. al.* (2008) Cardiac Resynchronization Therapy. Blackwell Futura.
10. Mc Alister F, *et. al.* (2004) Systematic Review: Cardiac Resynchronization in Patients with Symptomatic Heart Failure. *Ann Intern Med* 141:381-390.
11. Mihalcz A, *et. al.* (2012) Comparison of the Efficacy of Two Surgical Alternatives for Cardiac Resynchronization Therapy: Trans-Apical versus Epicardial Left Ventricular Pacing. *PACE* 35.
12. Bogale N, for The CRT Survey Scientific Committee (2009) European cardiac resynchronization therapy survey: rationale and design. *European Journal of Heart Failure* 11:326-330.
13. Zipes D, *et. al.* (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 8:746-837.

14. Anand S, (2009) Cardiac Resynchronization Therapy Reduces the Risk of Hospitalizations in Patient with Advanced Heart Failure: Results From the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 119:969-977.
15. Moss A, *et. al.* (2009) Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *The New England Journal of Medicine* 361, nº14.
16. Kourouklis S., Manolis A. (2008) Cardiac Resynchronization Therapy in Asymptomatic and Mildly Symptomatic Chronic Systolic Heart Failure: A New Era os Systolic Heart Failure Management?. *Hellenic Journal of Cardiology* 49:349-351.
17. Sutton M., *et. al.* (2009) Cardiac Resynchronization Induces Major Structural and Functional Reverse Remodeling in Patients With New York Heart Association Class I/II Heart Failure. *Circulation* 120:1858-1865.
18. Tang A., *et. al.* (2010) Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to Moderate Heart Failure. *The New England Journal of Medicine* 363, nº25.
19. Zareba W., *et. al.* (2010) Comparison of clinical trials evaluating cardiac resynchronization therapy in mild to moderate heart failure. *Cardiology Journal* 17:543-548.
20. Breithardt G, (2009) MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy): cardiac resynchronization therapy towards early management of heart failure. *European Heart Journal* 30:2551-2553.
21. Ganjehei L, *et. al.* (2011) Cardiac Resynchronization Therapy. *Texas Heart Institute Journal* 38: nº4.
22. Cleland J, *et.al.* (2010) Should We Be Trying to Define Responders to Cardiac Resynchronization Therapy?. *JAAC: Cardiovascular Imaging* 3: nº5.
23. Chung E, *et. al.* (2008) Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 117: 2608-2616.
24. Auger D, *et. al.* (2010) Patient assessment for cardiac resynchronization therapy: Past, presente and future of imaging techniques. *Can J Cardiol* 26: 27-34.
25. Boogers MM, *et. al.* (2009) Quantitative Gated SPECT – Derived Phase Analysis on Gated Miocardial Perfusion SPECT detects left ventricular

- dyssynchrony and predicts response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of Nuclear Medicine* 50:718-725.
26. Matsuo S, *et. al.* (2010) Clinical use of nuclear cardiology in the assessment of heart failure. *World Journal of Cardiology* 2:344-356.
 27. Kuppahally S, *et. al.* (2011) Dyssynchrony Assessment with Tissue Doppler Imaging and Regional Volumetric Analysis by 3D Echocardiography Do Not Predict Long-Term Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Cardiology Research and Practice* 10.4061.
 28. Wang H, *et. al.* (2011) Real Time Three-Dimensional Echocardiography in Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony and Cardiac Resynchronization Therapy. *Echocardiography* 10: 1540-8175.
 29. Yu C, *et. al.* (2010) Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 31: 2326 - 2339.
 30. Fornwalt, B *et. al.* (2010) Agreement Is Poor Among Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation* 121: 1985-1991.
 31. Donal, E *et. al.* (2008) Imaging in cardiac resynchronization therapy: what does the clinician need?. *Europace* 10: iii70-iii72.
 32. Miyazaki C, *et.al.* (2010) Dyssynchrony Indices To Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Heart Fail.* 3: 565-573.
 33. Bleeker G, *et. al.* (2006) Effect of Posterolateral Scar Tissue on Clinical and Echocardiographic Improvement After Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation* 113:969-976.
 34. Wall E, *et. al.* (2011) Evidence of scar tissue: contra-indication to cardiac resynchronization therapy?. *Int J Cardiovas Imaging* 27:59-63.
 35. Alpendurada F, *et. al.* (2011) Right ventricular dysfunction is a predictor of non-response and clinical outcome following cardiac resynchronization therapy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13:68.
 36. Stanton T., *et. al.* (2008) How should we optimize cardiac resynchronization therapy?. *European Heart Journal* 29: 2458-2472.
 37. Ellenbogen K., Huizar J., (2012) Foreseeing Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*

Vol. 59, No. 25.

38. Auricchio A, Trautmann S, (2002) Cardiac Resynchronization Therapy. *Current Cardiology Reports* 4:371-378.
39. Bogale N, *et. al.* (2012) The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. *European Journal of Heart Failure* 14:61-73.
40. Linde C, *et. al.* (2011) Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic to mild heart failure: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction). *European Heart Journal* 32:1631-1639.
41. Sanderson J., Yu C., (2012) Can cardiac resynchronization therapy cause harm?. *European Heart Journal* 33: 816-818.
42. Klein H, *et. al.* (2012) Preventive cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 98:508-515.
43. Kamath G., Steinberg J., (2009) Cardiac resynchronization therapy and atrial fibrillation. *Cardiology Journal* 16: 4-10.
44. Bhatia V, *et. al.* (2006) Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure: Recent Advances and New Insights. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 3: 129-142.
45. Nery P., *et. al.* (2012) Cardiac resynchronization therapy: expanding clinical indications and refining patient selection. *Current Opinion Cardiology* 27:137-142.
46. Jeevanantham V, *et. al.* (2008) Metaanalysis on effects of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with narrow QRS complex. *Cardiology Journal* 15:230-236.
47. Informação publicada por: ClinicalTrials.gov – a service of the U.S. Nation Institutes of Health *in* <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00683696>
48. Wikstrom G, *et. al.* (2009) The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *European Heart Journal* 30: 782-788.