

CLÁUDIA DRUMMOND GUIMARÃES ABREU

**ANÁLISE DA DISSINCRONIA VENTRICULAR
E DA RESPOSTA NEURO-HUMORAL
EM PORTADORES DE
MARCA-PASSO**

Belo Horizonte – Minas Gerais - Brasil
Universidade Federal de Minas Gerais
2008

CLÁUDIA DRUMMOND GUIMARÃES ABREU

**ANÁLISE DA DISSINCRONIA VENTRICULAR
E DA RESPOSTA NEURO-HUMORAL
EM PORTADORES DE
MARCA-PASSO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

Área de concentração: Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil
Universidade Federal de Minas Gerais
2008

Abreu, Cláudia Drummond Guimarães.
A162a Análise da dissincronia ventricular e da resposta neuro-humoral em portadores de marca-passo [manuscrito]. / Cláudia Drummond Guimarães Abreu. - - Belo Horizonte: 2008.
170f.: il.
Orientador: Antonio Luiz Pinho Ribeiro.
Co-orientador: Maria do Carmo Pereira Nunes.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado) : Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Marca-Passo Artificial. 2. Disfunção Ventricular. 3. Peptídeos Natriuréticos. 4. Dissertações acadêmicas. I. Ribeiro, Antonio Luiz Pinho. II. Nunes, Maria do Carmo Pereira. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM: WG 170



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **CLÁUDIA DRUMMOND GUIMARÃES ABREU**, nº de registro 2007652492. Às quatorze horas do dia cinco do mês de dezembro de dois mil e oito, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a comissão examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: **"ANÁLISE DA DISSINCRONIA VENTRICULAR E DA RESPOSTA NEURO-HUMORAL EM PORTADORES DE MARCAPASSO"**, requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Infectologia e Medicina Tropical, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Abrindo a sessão, o presidente da comissão, Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes/Co-orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Márcia de Melo Barbosa	Instituição: SOCOR	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada: APROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 05 de dezembro de 2008.

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro/Orientador _____ *R*

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes _____ *Maria*

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha _____ *Manoel*

Profa. Márcia de Melo Barbosa _____ *M. Barbosa*

Adendo: Por sugestão da Profa. Márcia de Melo Barbosa, a Comissão Examinadora acusa voto de louvor à aprovação desta dissertação, em reconhecimento de sua excelência.

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

Manoel
Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde; Infectologia e Medicina Tropical
Faculdade de Medicina / UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Professor Ronaldo Tadêu Pena

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Pró-Reitor: Professor Jaime Arturo Ramirez

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Professor Francisco José Penna

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Chefe: Professor José Carlos Bruno da Silveira

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Colegiado: Professor Manoel Otávio da Costa Rocha (coordenador)

Professor Antônio Lúcio Teixeira Júnior (subcoordenador)

Professor Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Professor Carlos Maurício Figueiredo Antunes

Professor José Roberto Lambertucci

Fátima Lúcia Guedes Silva (representante discente-titular)

*À minha amada família,
pais, irmãos, cunhados e sobrinhos.
O melhor de mim, vem de vocês.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, meu orientador, minha eterna gratidão por todos esses anos de ensinamentos, pelas oportunidades profissionais, pela confiança depositada em meu trabalho e pelo incentivo à pesquisa que propiciaram o desenvolvimento deste estudo.

À Prof. Dr^a. Maria do Carmo Pereira Nunes, minha co-orientadora, pela disponibilidade na pronta realização dos exames de ecocardiograma, pelas valiosas sugestões e inestimável ajuda na análise e discussão dos resultados.

Ao Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha, toda a minha admiração e agradecimento pelo incentivo à pesquisa e carreira acadêmica.

À Dr^a. Márcia de Melo Barbosa por disponibilizar o serviço de ecocardiografia do Hospital Socor (ECOCENTER) e a sua equipe, pela valiosa contribuição na realização dos exames necessários ao projeto.

Aos acadêmicos e colegas, Rodolfo e Cislene, pela dedicação e empenho durante o período de coleta de dados e realização de exames.

Aos queridos colegas do Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas/UFMG, especialmente Leonor, Bruna, Maryanne, Edson e Elza, do Laboratório de Marca-passo, pelo carinho, pelo convívio tão agradável e valioso apoio à concretização desta dissertação.

Aos professores das disciplinas e funcionários da pós-graduação da Universidade Federal de Minas Gerais, por contribuírem na construção de mais esta etapa profissional.

À equipe do CTI do Hospital das Clínicas/UFMG, especialmente aos Drs. Renato A. Magalhães e Vítor T. Vaz Tostes, pelos anos de aprendizado e convivência que representaram pilares importantes no meu desenvolvimento profissional.

À equipe do Centro de Saúde Nossa Senhora de Fátima, pela amizade, solidariedade e compreensão ao longo de todos esses anos de trabalho.

Aos queridos amigos, irmãos de coração, especialmente à Cidinha, pelas palavras de incentivo e por todos os momentos compartilhados.

Aos pacientes que participaram deste estudo, meu profundo respeito e gratidão, pela paciência e imprescindível colaboração.

“Vivendo, se aprende; mas o que se aprende, mais, é só a fazer outras maiores perguntas.”

*(João Guimarães Rosa,
Grande Sertão: Veredas).*

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	XIII
LISTA DE FIGURAS.....	XV
LISTA DE QUADROS	XVII
LISTA DE TABELAS.....	XVIII
RESUMO.....	XIX
ABSTRACT.....	XX
1 INTRODUÇÃO.....	21
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	25
2.1 Os peptídeos natriuréticos.....	26
2.1.1 Histórico.....	27
2.1.2 Propriedades moleculares, físico-químicas e biológicas.....	28
2.1.2.1 Estrutura molecular.....	28
2.1.2.2 Síntese.....	29
2.1.2.3 Secreção.....	30
2.1.2.4 Receptores.....	31
2.1.2.5 Ações biológicas.....	33
2.1.3 Dosagem laboratorial.....	34
2.1.4 Interpretação dos valores de BNP em diversas situações clínicas.	38
2.1.4.1 Idade, sexo, raça e índice de massa corporal.....	39
2.1.4.2 Insuficiência cardíaca.....	40
2.1.4.3 Disfunção diastólica.....	44
2.1.4.4 Síndromes coronarianas agudas, fibrilação atrial e valvulopatias	45
2.1.4.5 Patologias Pulmonares.....	47
2.1.4.6 Doenças Renais.....	48
2.1.4.7 Cardiopatia Chagásica.....	49
2.1.4.8 Estimulação cardíaca artificial.....	50
2.2 Dissincronia ventricular.....	54
2.2.1 Considerações gerais.....	54
2.2.2 Estimulação cardíaca artificial e BRE induzido.....	55
2.2.3 Tipos de dissincronia.....	61

2.2.3.1 Dissincronia atrioventricular.....	61
2.2.3.2 Dissincronia interventricular.....	61
2.2.3.3 Dissincronia intraventricular.....	62
2.2.4 Importância do Ecodopplercardiograma no diagnóstico da dissincronia ventricular.....	62
2.2.4.1 Aspectos principais das técnicas ecocardiográficas convencionais.....	63
2.2.4.2 Aspectos principais do Doppler tecidual.....	64
2.2.4.3 Técnicas ecodopplercardiográficas modernas.....	66
2.2.5 Medidas de dissincronia ventricular analisadas no estudo.....	72
2.2.5.1 Medida de dissincronia Interventricular.....	72
2.2.5.2 Medida de dissincronia Intraventricular.....	73
3 OBJETIVOS.....	79
4 METODOLOGIA.....	81
4.1 Considerações gerais.....	81
4.2 Considerações Éticas.....	83
4.3 Seleção dos indivíduos.....	85
4.4 Procedimentos específicos.....	88
4.4.1 Estudo ecocardiográfico.....	88
4.4.2 Dosagem do BNP.....	103
4.5 Definição das variáveis.....	104
4.6 Cálculo do tamanho da amostra.....	105
4.7 Análise Estatística.....	105
4.8 Pesquisa e normalização bibliográfica.....	106
5 RESULTADOS.....	107
5.1 Características da população estudada.....	108
5.1.1 Dados clínicos e demográficos.....	108
5.1.2 Dados do implante artificial.....	110
5.1.3 Dados eletrocardiográficos.....	111
5.1.4 Valores de BNP dosados.....	111
5.1.5 Dados ecodopplercardiográficos.....	112
5.2 Correlação entre o BNP e demais variáveis.....	118

5.2.1 Análise univariada.....	118
5.2.2 Análise de regressão linear múltipla.....	123
5.3 Subanálise entre chagásicos e não-chagásicos.....	125
5.4 Subanálise entre modo de estimulação DDD (R) e VVI (R).....	128
6 DISCUSSÃO.....	130
6.1 Aspectos gerais.....	131
6.2 Avaliação de variáveis clínicas e eletrocardiográficas.....	131
6.3 Avaliação de variáveis ao ecocardiograma convencional.....	133
6.4 Avaliação de chagásicos e não-chagásicos.....	135
6.5 Avaliação dos modos de estimulação DDD x VVI.....	136
6.6 Avaliação das medidas de dissincronia ventricular.....	136
6.7 Limitações do estudo.....	143
7 CONCLUSÕES.....	145
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	148
ANEXOS.....	161
APÊNDICE.....	166

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
aac	Aminoácidos
AAI	Estimulação atrial isolada
ACC/AHA	<i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>
ANP	<i>Atrial natriuretic peptide</i> (peptídeo natriurético atrial)
AV	Atrioventricular
AVC	<i>Aortic valve closure</i> (Fechamento da valva aórtica)
AVO	<i>Aortic valve opening</i> (Abertura da valva aórtica)
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i> (peptídeo natriurético cerebral ou tipo-B)
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CDI/RC	Cardiodesfibrilador implantável e ressinchronizador cardíaco
CTI	Centro de tratamento intensivo
DCh	Doença de Chagas
DD	Disfunção diastólica
DDD	Estimulação em modo dupla-câmara
DINTER	Dissincronia interventricular
DINTRA	Dissincronia intraventricular
DNS	Doença do nó sinusal
DP	Desvio padrão
DT	Doppler tecidual
DV	Dissincronia ventricular
EAPVD	Estimulação apical do ventrículo direito
ECA	Estimulação cardíaca artificial
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilação atrial
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HCUFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HRS/EHRA	<i>Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association</i>

IC	Insuficiência cardíaca
IIQ	Mediana ou segundo intervalo interquartil
IMC	Índice de massa corporal
MP	Marca-passo
NPR	<i>Natriuretic peptide receptor</i> (Receptor de peptídeo natriurético)
NPR-A	<i>Natriuretic peptide receptor-A</i> (Receptor A de peptídeo natriurético)
NPR-B	<i>Natriuretic peptide receptor-B</i> (Receptor B de peptídeo natriurético)
NPR-C	<i>Natriuretic peptide receptor-C</i> (Receptor C de peptídeo natriurético - receptor de clareamento)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PN	Peptídeo(s) natriurético(s)
proBNP	<i>Pro-brain natriuretic peptide</i> (pró-peptídeo natriurético tipo B)
PSAP	Pressão sistólica na artéria pulmonar
PV%	<i>Ventricular pace</i> (porcentagem de batimentos estimulados no ventrículo direito)
ROC	<i>Receiver-operating characteristic curve</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TDI	<i>Tissue Doppler Imaging</i> (Imagem Tecidual ao Doppler)
TRC	Terapia de ressincronização cardíaca
TSI	<i>Tissue Synchronization Imaging</i> (Imagem Tecidual Sincronizada)
VD	Ventrículo direito
VDFVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VmáxIT	Velocidade máxima da insuficiência tricúspide
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VVI	Estimulação em modo câmara única
µl	Microlitros

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura molecular dos peptídeos natriuréticos humanos.....	28
Figura 2 -	Representação esquemática da síntese do BNP.....	29
Figura 3 -	Seletividade dos receptores dos peptídeos natriuréticos.....	32
Figura 4 -	Níveis de BNP de acordo com a idade e estágio da insuficiência cardíaca segundo classificação da ACC/AHA.....	41
Figura 5 -	Relação dos eventos desencadeados pela dissincronia elétrica.....	57
Figura 6 -	Diferença entre as medidas dos períodos pré-ejetivos aórtico (VE) e pulmonar (VD) através do Doppler pulsátil.....	90
Figura 7 -	Medida do atraso de contração entre o septo interventricular e a parede posterior (retardo SIVPP) do VE ao modo M.....	91
Figura 8 -	Medida do tempo pré-ejetivo do ventrículo esquerdo(TPEVE)..	92
Figura 9 -	Medida do tempo pré-ejetivo do ventrículo direito (TPEVD)	93
Figura 10 -	Determinação do intervalo ejetivo do ventrículo esquerdo.....	94
Figura 11 -	Imagens esquemáticas dos cortes ecocardiográficos avaliados com a técnica da <i>Tissue Synchronization Imaging</i>	95
Figura 12 -	Técnica da <i>Tissue Synchronization Imaging</i> (TSI) colorida mostrando sincronismo de contração ventricular.....	96
Figura 13 -	Técnica da TSI mostrando sincronismo de contração ventricular.....	97
Figura 14 -	Técnica da TSI colorida mostrando dissincronia da contração ventricular.....	98
Figura 15 -	Técnica da TSI mostrando dissincronia entre as porções basal e medial das paredes anterior e inferior, no corte apical 2C.....	98
Figura 16 -	Técnica da TSI colorida mostrando dissincronia difusa e heterogênea em vários segmentos miocárdicos.....	99
Figura 17 -	Técnica da TSI mostrando dissincronia entre as porções basal e medial das paredes ínfero-septal e ântero-lateral.....	99

Figura 18 - Avaliação qualitativa da dissincronia ventricular através do <i>strain</i> do ventrículo direito.....	102
Figura 19 - Avaliação quantitativa de dissincronia ventricular através da curva de <i>strain</i> do ventrículo direito.....	102
Figura 20 - Curva espectral do <i>strain rate</i> do ventrículo direito.....	103
Figura 21 - Diagrama de dispersão mostrando correlação positiva entre BNPLn e a idade	120
Figura 22 - Diagrama de dispersão mostrando correlação negativa entre BNPLn e a FEVE.....	121
Figura 23 - Diagrama de dispersão mostrando correlação positiva entre BNPLn e a PSAP.....	121
Figura 24 - Associação entre BNP e o tempo pré-ejetivo do VE.....	122

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Situações clínicas relacionadas à liberação dos peptídeos natriuréticos.....	30
Quadro 2 - Vantagens relativas para as dosagens de ANP/BNP e NT-proANP/NT-proBNP.....	35
Quadro 3 - Drogas testadas que não interferem com o <i>Triage® BNP Test</i> - <i>Biosite®</i>	38
Quadro 4 - Condições clínicas associadas ao aumento do BNP.....	39
Quadro 5 - Principais vantagens e limitações técnicas dos métodos ecocardiográficos empregados para análise da dissincronia ventricular.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas e demográficas dos pacientes.....	109
Tabela 2 -	Distribuição dos medicamentos utilizados pelos pacientes.....	110
Tabela 3 -	Dados do implante artificial, eletrocardiograma e BNP.....	112
Tabela 4 -	Parâmetros ecocardiográficos convencionais - medidas ao modo M.....	113
Tabela 5 -	Parâmetros ecocardiográficos para análise da função diastólica e sistólica do VE, PSAP e velocidade máxima da insuficiência tricúspide.....	114
Tabela 6 -	Variáveis ecocardiográficas para estudo da função ventricular direita.....	116
Tabela 7 -	Parâmetros Ecodopplercardiográficos Convencionais e derivados do Doppler tecidual – Medidas de dissincronia inter e intraventricular.....	117
Tabela 8 -	Correlação do BNP com variáveis clínicas e ecocardiográficas convencionais, ao Doppler pulsátil e tecidual.....	119
Tabela 9 -	Resumo do modelo estatístico final.....	124
Tabela 10-	Características gerais e medidas ecodopplercardiográficas convencionais dos pacientes chagásicos e não-chagásicos portadores de marca-passo.....	126
Tabela 11-	Medidas ecocardiográficas derivadas do Doppler tecidual para dissincronia inter e intraventricular entre chagásicos e não-chagásicos portadores de marca-passo.....	127
Tabela 12-	Características gerais e medidas ecodopplercardiográficas dos portadores de marca-passo com estimulação DDD(R) e VVI(R).....	129

RESUMO

O bloqueio de ramo esquerdo (BRE) causado pela estimulação apical do ventrículo direito (EAPVD) pelo marca-passo (MP) pode ocasionar dissincronia ventricular (DV), alterações neuro-humorais e aumento da morbimortalidade cardíacas. O objetivo deste trabalho é avaliar se o peptídeo natriurético tipo B (BNP) identifica a presença de dissincronias inter e intraventriculares em portadores de MP. O estudo foi realizado no período de junho de 2007 a março de 2008, a partir da seleção de 85 pacientes portadores de MP uni ou bicamerais, dependentes da estimulação cardíaca artificial e com padrão de ativação ventricular tipo BRE. Foram incluídos somente pacientes estáveis clinicamente, em classe funcional I e II da NYHA e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \geq a 35%. A avaliação de DV foi realizada utilizando-se várias técnicas ecocardiográficas, incluindo a *Tissue Synchronization Imaging* (TSI), com análise dos 12 segmentos. O BNP foi dosado por técnica de imunofluorescência através do *Triage® BNP test* (*Biosite® Inc., USA*), ao mesmo tempo em que se realizou o estudo ecocardiográfico, porém com o examinador cego em relação aos seus resultados. O grupo estudado constituiu-se de 46 mulheres (54%) e 39 homens (46%) com idade média de $58,5 \pm 12,6$ anos. Quarenta e oito (57%) eram chagásicos e 53 (62%) hipertensos, ocorrendo concomitância entre as duas patologias. A duração média do QRS foi de 139 ms, variando de 120 a 180 ms. BAVT foi o motivo mais freqüente para o implante artificial e 74% dos pacientes eram estimulados em modo DDD(R). A FEVE média foi $51,8 \pm 8,5\%$ e o BNP mostrou-se alterado em 40% da amostra, utilizando-se ponto de corte de 60 pg/mL. Dissincronias inter e intraventriculares foram identificadas em mais de 50% da amostra, pelas diferentes técnicas ecocardiográficas empregadas. Observou-se correlação significativa entre BNP e idade ($r=0,33$, $p=0,002$), FEVE ($r= -0,28$, $p=0,010$), pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP: $r=0,44$, $p<0,001$) e tempo pré-ejetivo do ventrículo esquerdo (TPEVE: $r=0,38$, $p<0,001$), que é índice de dissincronia intraventricular (alterado se ≥ 140 ms). Análise multivariada de regressão linear relacionou significativamente o BNP com a idade ($p=0,024$), FEVE ($p<0,0001$), PSAP ($p=0,001$) e TPEVE₁₄₀ ($p=0,009$). Subanálises entre os grupos de chagásicos e não-chagásicos, e os diferentes modos de estimulação, DDD e VVI, não mostraram diferenças significativas entre as variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas analisadas. Os resultados do estudo demonstraram que em portadores de MP, estáveis clinicamente e sem disfunção importante do ventrículo esquerdo, a EAPVD persistente resulta em elevada freqüência de alterações dissincrônicas, inter e intraventriculares. Além disto, a dissincronia intraventricular apresentou-se como um preditor independente do aumento de BNP, quando avaliada por índice de fácil e rápida aquisição, o TPEVE. A utilidade da TSI em quantificar dissincronia ventricular foi verificada no estudo, entretanto não se demonstrou associação de suas medidas com o BNP, neste grupo de pacientes.

Palavras-chaves: peptídeo natriurético tipo B, marca-passo, bloqueio de ramo esquerdo, dissincronia ventricular, ecocardiograma, Doppler tecidual, doença de Chagas.

ABSTRACT

The left bundle-branch block (LBBB) caused by right ventricular apical pacing (RVP) by pacemaker (PM) can cause ventricular dyssynchrony (VD), neurohumoral activation and increased cardiac morbidity and mortality. The objective of this study is to assess whether the B type natriuretic peptide (BNP) identifies the presence of inter and intraventricular dyssynchrony in patients with PM. From June, 2007 to March 2008, 85 patients with uni or bicameral PM, pacemaker-dependent and with pattern of ventricular activation type LVBB were evaluated. Clinically stable patients in functional class I and II of the NYHA and with left ventricular ejection fraction (LVEF) \geq 35% were included. Assessment of VD was performed using different echocardiographic techniques, including Tissue Synchronization Imaging (TSI), with analysis of the 12 segments. BNP was determined by using the Triage® BNP test (Biosite® Inc., USA), while the echocardiogram was done, but with the examiner blind in relation to its results. The group was composed of 46 women (54%) and 39 men (46%) with a mean age of 58.5 ± 12.6 years. Forty-eight (57%) were Chagas' disease patients and 53 (62%) had arterial hypertension. The mean QRS duration was 139 ms, ranging from 120 to 180 ms. Complete atrioventricular block was the most frequent cause for the artificial implant and 74% of patients had dual chamber pacing (DDD). The mean LVEF was $51.8 \pm 8.5\%$ and BNP was increased in 40% of the sample, using a cut-off of 60 pg/mL. Inter and intraventricular dyssynchrony have been identified in more than 50% of the sample, through different echocardiographic techniques. A positive correlation was found between BNP and age ($r=0.33$, $p=0.002$), LVEF ($r= -0.28$, $p=0.010$), systolic pressure in the pulmonary artery (PSAP: $r=0.44$, $p<0.001$) and pre-ejective time of the left ventricle (PETLV: $r=0.38$, $p<0.001$), which is index of intraventricular dyssynchrony. Multivariate linear regression analysis indicated that the plasma BNP levels were positively associated with age ($p=0.024$), LVEF ($p<0.0001$), PSAP ($p=0.001$) and PETLV ($p=0.009$). Subgroup analysis, Chagas' disease patients and non-Chagas' disease patients and, dual-chamber pacing (DDD) and ventricular pacing (VVI), showed no significant difference between clinical, electrocardiographic and echocardiographic findings. The results showed that RVP in pacemaker users, clinically stable and without significant left ventricular dysfunction, results in high frequency of inter and intraventricular dyssynchrony. In addition, the intraventricular dyssynchrony was an independent predictor of increased BNP, when measured by PETLV. The usefulness of the TSI to quantify ventricular dyssynchrony was found in the study, however there was no association between their measures and BNP, in this group of patients.

Key words: B type natriuretic peptide, pacemaker, left bundle-branch block, ventricular dyssynchrony, echocardiogram, Doppler tissue, Chagas disease.

1 INTRODUÇÃO

Em 1958, Elmqvist e Senning foram os pioneiros ao implantar o primeiro marca-passo (MP) eletrônico em humanos, através de toracotomia. No mesmo ano, Seymour Furmam, na época um médico residente de clínica cirúrgica, implantou o primeiro cabo-eletrodo endocárdico no ventrículo direito (VD). A partir da segunda metade do século XX, o aprimoramento das técnicas cirúrgicas elegeu a região apical do VD como o sítio preferencial para a estimulação cardíaca artificial (ECA). Até hoje, este é um dos sítios mais utilizados nos implantes convencionais de MP, por sua facilidade de acesso e estabilidade do cabo-eletrodo (MELO, 2004).

Atualmente, esses dispositivos eletrônicos representam terapêutica efetiva no tratamento das bradicardias sintomáticas causadas pela doença do nó sinusal (DNS) e bloqueios atrioventriculares (BAV). Entretanto, apesar da evidente melhora da qualidade de vida na maioria dos portadores do implante artificial, o bloqueio de ramo esquerdo (BRE) induzido pela estimulação apical do VD (EAPVD) pode ocasionar alterações hemodinâmicas, estruturais e funcionais do coração, com conseqüências deletérias sobre a evolução clínica de alguns pacientes (SADE *et al.*, 2004).

Desde a década de 20, já havia sido reconhecida a importância da seqüência de ativação elétrica dos ventrículos para o funcionamento adequado da bomba cardíaca. Algumas décadas depois, KOSOWSKY *et al.* (1968) demonstraram que a estimulação elétrica do ápice do VD reduz a eficiência dessa bomba, ao contrário da estimulação sobre o feixe de His, responsável por uma seqüência elétrica normal de ativação ventricular. Posteriormente, tais

achados também foram demonstrados em modelos animais (PARK *et al.*, 1985; PESCHAR *et al.*, 2003).

Na realidade, a ECA em qualquer ponto do ventrículo altera o padrão natural de ativação e contração cardíacas, pois a velocidade de condução do estímulo é mais lenta através do miocárdio ventricular se comparada à efetuada pelo sistema especializado His-Purkinje. Em resposta ao estímulo artificial, as fibras miocárdicas próximas ao eletrodo se encurtam mais rapidamente que as fibras mais remotas. E o inverso ocorre no final do período ejetivo, quando as fibras próximas ao eletrodo se relaxam, enquanto as fibras mais remotas ainda estão se encurtando (PRINZEN *et al.*, 1990). Esta contração ventricular desorganizada provoca estiramentos heterogêneos de segmentos miocárdicos, reconhecidos atualmente, como dissincronias ventriculares que, por sua vez, podem interferir no metabolismo da célula miocárdica e causar deterioração global do funcionamento cardíaco (VERNOY *et al.*, 2003; DILAVERIS *et al.*, 2006).

Assim, o marca-passo, por si só, pode provocar disfunção ventricular através do dissincronismo entre a atividade elétrica ventricular (dissincronismo elétrico) e sua contratilidade (dissincronismo mecânico), contribuindo a longo prazo, para o aumento da morbimortalidade cardíaca. Teoricamente, portanto, portadores do implante com EAPVD apresentam risco de desenvolver insuficiência cardíaca (IC).

Em concordância com esta hipótese, ANDERSEN *et al.* (1997) demonstraram em estudo prospectivo com seguimento de 8 anos, envolvendo pacientes com DNS e função cardíaca normal, maior sobrevida e menor

incidência de IC, fibrilação atrial (FA) e eventos tromboembólicos nos indivíduos com estimulação atrial isolada, ao contrário do observado naqueles com estimulação ventricular.

Igualmente, NIELSEN *et al.* (1998) avaliando pacientes com o mesmo distúrbio de condução elétrica, registraram que os indivíduos submetidos cronicamente à EAPVD apresentavam maior morbimortalidade quando comparados aos pacientes com estimulação atrial isolada.

Considerando-se que a dissincronia eletromecânica resultante da EAPVD interfere na fisiologia cardíaca, o presente estudo avaliou um dos componentes da resposta neuro-humoral e marcador da função cardíaca, o peptídeo natriurético tipo B (BNP), em conjunto com medidas de dissincronia ventricular obtidas pelo estudo ecocardiográfico, em portadores de MP clinicamente estáveis.

O conhecimento dos efeitos da EAPVD a longo prazo pode contribuir para o aprimoramento do seguimento longitudinal dos portadores de MP ao identificar precocemente, aqueles que se beneficiariam da otimização terapêutica e da programação dos dispositivos eletrônicos, durante as avaliações telemétricas de rotina.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Os peptídeos natriuréticos

Os hormônios natriuréticos constituem uma família de peptídeos vasoativos identificados no início dos anos 80, responsáveis pelo equilíbrio da homeostase cardiovascular e modulação do crescimento celular.

Inicialmente, acreditava-se que o peptídeo natriurético atrial (ANP), membro mais estudado da família dos peptídeos natriuréticos (PN), atuasse exclusivamente como um dos hormônios responsáveis pela homeostase sanguínea, através de seu efeito vasodilatador e regulador da excreção de sal e água. Entretanto, estudos posteriores verificaram, além do seu efeito natriurético, sua potente inibição sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), seu efeito lipolítico em humanos e sua ampla ação vasoativa (MAACK,2006).

Os PN não só inibem o SRAA, mas também afetam muitos outros hormônios, parácrinos e autócrinos, assim como citocinas e fatores do crescimento. Contrapõem-se ao estímulo inflamatório e fibrótico responsável pela resposta hipertrófica e pela indesejável remodelação cardíaca. Recentemente, verificou-se que o peptídeo natriurético tipo C (CNP), outro membro da família, também promove o crescimento ósseo e o desenvolvimento dos sistemas nervoso e reprodutor. Em última análise, os PN contrabalançam a resposta fisiológica normal, em diversas situações clínicas como nos aumentos da pressão arterial, volume sanguíneo e massa gorda. Atuam protegendo lesões em órgãos-alvo secundárias a fatores de riscos

prevalentes, como a hipertensão arterial, o remodelamento cardíaco e obesidade (MAACK, 2006).

2.1.1 Histórico

Em meados da década de 50, foi descrita a presença de grânulos nos cardiomiócitos de átrios e ventrículos. O primeiro passo para o entendimento da função destes grânulos e da fisiologia dos fluidos corporais foi estabelecido muitos anos depois, por DE BOLD *et al.* (1981), que observaram efeitos natriurético, diurético e vasodepressor em ratos, após a infusão de extratos de tecido atrial.

O primeiro membro da família dos PN isolado foi o ANP, inicialmente conhecido como fator atrial natriurético (ANF). Em 1984, pesquisadores verificaram na molécula precursora do ANF características típicas de hormônios, sugerindo que se tratava de um hormônio cardíaco. Uma nova função atrial foi então postulada, a função endócrina, e nesse mesmo ano, o ANF foi purificado, seqüenciado e renomeado (KANGAWA; MATSUO, 1984).

Em 1988, SUDOH *et al.* identificaram, nos cérebros de porcos, um novo membro da família dos PN, denominado peptídeo natriurético cerebral ou peptídeo natriurético tipo B (BNP), avaliado no presente estudo. Trabalhos posteriores mostraram que os níveis deste peptídeo eram muito maiores no coração, sendo o ventrículo a sua principal fonte (HOSODA *et al.*, 1991).

O peptídeo natriurético tipo C também foi isolado em cérebros de porcos e, mais recentemente, foi descrita a estrutura do quarto peptídeo natriurético,

denominado tipo D (DNP), muito semelhante às demais, mas ainda com escassas informações em humanos (VANDERHEYDEN; BARTUNEK; GOETHALS, 2004).

2.1.2 Propriedades moleculares, físico-químicas e biológicas

2.1.2.1 Estrutura molecular

Este grupo de peptídeos é estruturalmente semelhante, apesar de geneticamente distinto, e conserva alguns aminoácidos entre os membros de sua família (RUSKOAHO, 2003).

O BNP, composto por 32 aminoácidos em sua forma circulante, é também conhecido como BNP-32. Assim como o ANP, é estruturalmente formado por uma porção carboxi-terminal, outra amino-terminal e um anel com 17 aminoácidos fechado por uma ponte dissulfeto entre dois resíduos de cisteína (YANDLE, 1994) (Fig. 1).

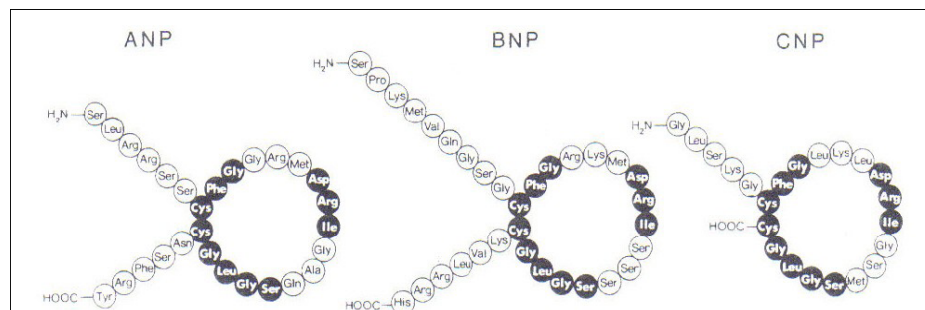


Figura 1 - Estrutura molecular dos peptídeos natriuréticos humanos.

Fonte: ESPINER *et al.* (1995).

2.1.2.2 Síntese

A partir de sua codificação e expressão gênica, o BNP humano é inicialmente sintetizado como pré-proBNP, um precursor de 134 aminoácidos. A clivagem deste precursor no interior da célula, em conjunto com a remoção de seu sinal peptídico de 26 aminoácidos, origina o proBNP composto por 108 aminoácidos. Na corrente sanguínea, este último é clivado em BNP, molécula biologicamente ativa de 32 aminoácidos, e em um fragmento terminal de 76 aminoácidos, o NT-proBNP. Ao contrário do ANP, em humanos o BNP não é armazenado na forma de pró-hormônio, mas sim em sua forma ativa (VANDERHEYDEN; BARTUNEK; GOETHALS, 2004) (Fig. 2).

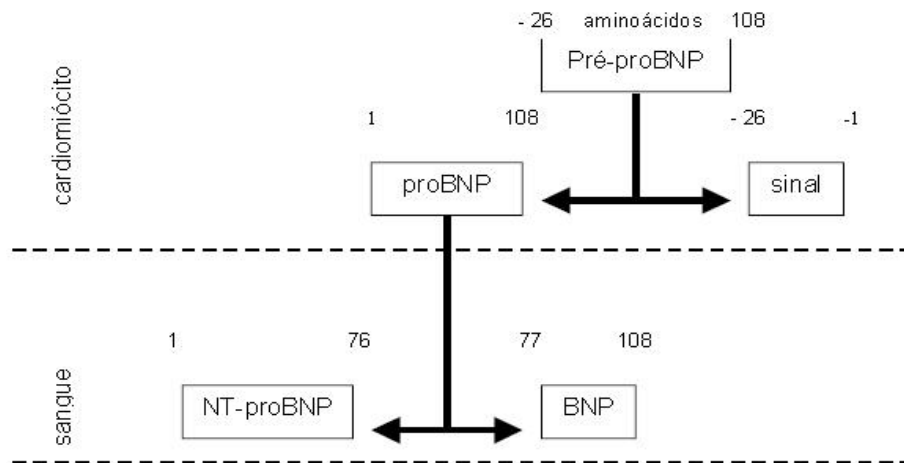


Figura 2 – Representação esquemática da síntese do BNP.

Fonte: VANDERHEYDEN; BARTUNEK ;GOETHALS (2004).

2.1.2.3 Secreção

Estudos *in vitro* demonstraram a liberação de BNP em resposta a vários fatores químicos, patológicos e fisiológicos (ESPINER, 1995). Em última análise, os principais fatores responsáveis por sua síntese e liberação são o estiramento da fibra cardíaca e o aumento da tensão parietal no final da diástole, induzidos por sobrecargas de pressão ou volume (IWANAGA *et al.*, 2006; WATANABE *et al.*, 2006).

Observações recentes constataram que os níveis plasmáticos de BNP são determinados pela gravidade da disfunção diastólica (DD) do ventrículo esquerdo, grau de disfunção ventricular direita e regurgitação mitral associados à disfunção sistólica do VE (MUELLER, 2006).

O Quadro 1 mostra algumas situações responsáveis pela secreção dos peptídeos natriuréticos:

Quadro 1

Situações clínicas relacionadas à liberação dos peptídeos natriuréticos

Fisiológicas	Patogênicas	Químicas
Expansão do volume	Hipóxia	Fatores neurohumorais:
Ingestão de líquido	Isquemia miocárdica	Angiotensina II
Aumento da ingestão de sódio	Taquicardia	Endotelina I
Imersão em água	Hipertensão arterial	Catecolaminas
Posição supina	IC	Vasopressina
Exercício físico	Insuficiência renal crônica	Prostaglandina
		Glucocorticóides

Fonte: adaptado de ESPINER (1995).

O nível plasmático de BNP humano está aumentado em distúrbios como insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, insuficiência renal crônica, hipertensão arterial não controlada (HOSODA *et al.*, 1991; YANDLE, 1994), em idosos maiores de 75 anos, após dietas ricas em sódio e em pacientes com cirrose e ascite (ESPINER, 1995).

Em humanos normais, os níveis plasmáticos de BNP são consideravelmente menores que os de ANP. Entretanto, em pacientes com IC seus níveis estão muito aumentados e sempre superam os níveis de ANP. Nesta condição clínica, o BNP é o principal peptídeo natriurético encontrado no plasma sanguíneo (HOSODA *et al.*, 1991) e tem um importante papel fisiopatológico na disfunção ventricular esquerda aguda (NAKAO *et al.*, 1992a).

2.1.2.4 Receptores

Os efeitos biológicos dos PN são mediados por ligações de alta afinidade com receptores de membrana específicos (ESPINER *et al.*, 1995), localizados na superfície de células-alvo (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998). Três tipos de receptores já foram identificados em tecidos de mamíferos, o NPR-A, NPR-B e NPR-C, sendo este último considerado receptor de depuração (KOOLER; GOEDDEL, 1992).

Os receptores A e B possuem atividade guanilato-ciclase e são os principais moduladores de todas as atividades biológicas conhecidas dos PN (MAACK, 2006). O receptor C não possui atividade guanilato-ciclase e

funcionalmente remove os peptídeos circulantes, regulando seus níveis plasmáticos e sua concentração tecidual (YANDLE, 1994).

O NPR-A tem grande afinidade pelo ANP e BNP, ao contrário do NPR-B (MAACK, 2006). Nenhum receptor específico foi identificado para o BNP, sugerindo que o ANP e o BNP atuem preferencialmente por intermédio do receptor A (ESPINER *et al.*, 1995). Em humanos, o BNP tem menos afinidade pelo NPR-C que o ANP, o que poderia explicar sua maior meia-vida (WILKINS; REDONDO; BROWN, 1997). A descoberta da seletividade dos NPR facilitou a compreensão do funcionamento biológico desses peptídeos (NAKAYAMA, 2005) (Fig. 3).

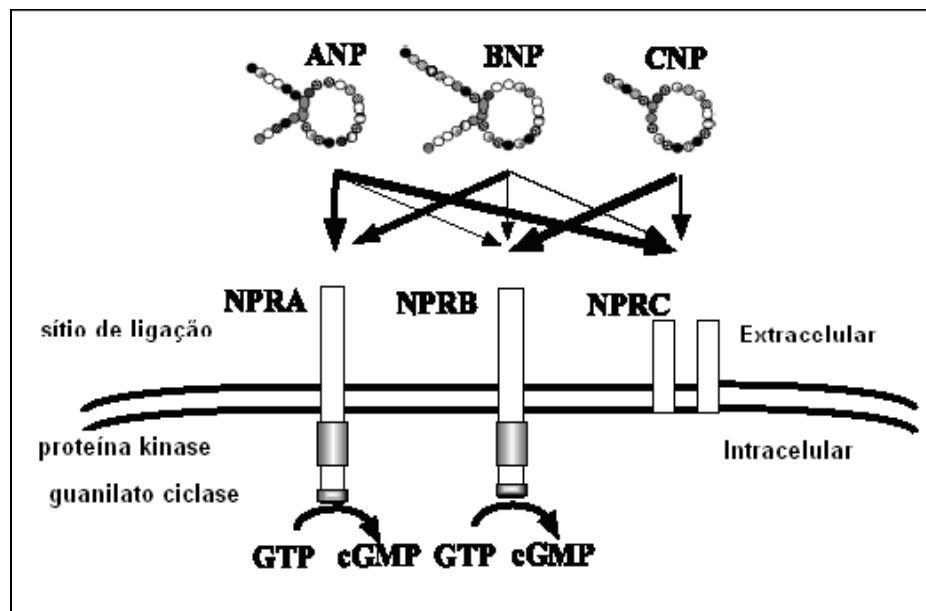


Figura 3 – Seletividade dos receptores dos peptídeos natriuréticos.

Fonte: adaptado de NAKAYAMA (2005).

Após se ligarem aos receptores, os PN são internalizados e enzimaticamente degradados. Além do NPR-C, receptor responsável pela depuração dos PN (MAACK, 2006), as endopeptidases neutras, presentes nas

células tubulares renais e vasculares, também são responsáveis por suas inativações (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998).

O NPR-A pode ser encontrado no pulmão, rim, adrenal, coração, tecido adiposo, olho, útero e tubas uterinas sobrepondo em alguns, à distribuição tecidual do NPR-B. O receptor B por sua vez, está presente no pulmão, rim e cérebro, enquanto o NPR-C se expressa vastamente no pulmão, rim, placenta e coração (NAKAO *et al.*, 1992b).

2.1.2.5 Ações biológicas

Conforme dito anteriormente, os efeitos biológicos dos PN são mediados por suas ligações aos receptores de membrana específicos (ESPINER *et al.*, 1995; McGRATH; DE BOLD, 2005). Variáveis fisiológicas como a pressão arterial em repouso, concentração de sódio, posição corporal e idade podem influenciar tais ações (ESPINER, 1995).

HOLMES *et al.* (1993) verificaram que níveis de BNP semelhantes aos encontrados na IC inicial, obtidos após duas horas de infusão deste peptídeo em indivíduos normais, provocavam natriurese, redução do volume plasmático e inibição da ação da renina e aldosterona. A partir destas observações, os autores sugeriram a participação do BNP no controle homeostático do sódio e na regulação da pressão sanguínea.

Em 2005, McGRATH e DE BOLD também relataram a importância do ANP e BNP na regulação dos SRAA e sistema nervoso simpático, em resposta ao aumento da pressão e do volume sanguíneos.

Portanto, os efeitos mais significativos verificados em humanos são a natriurese, a vasodilatação e a inibição da secreção e/ou ação de outros sistemas hormonais, incluindo o SRAA, vasopressinas e catecolaminas (ESPINER, 1995; WOODS, 2004).

2.1.3 Dosagem laboratorial

O desempenho de cada método laboratorial constitui ponto importante na determinação dos PN e na comparação de seus resultados. Uma das primeiras técnicas empregadas na dosagem dos PN foi o radioimunoensaio (RIE). Posteriormente, foram desenvolvidas novas técnicas que consumiram menos tempo, apresentaram maior sensibilidade e dispensaram condições especiais para coleta e armazenamento das amostras (HAMMERER- LERCHER *et al.*, 2001).

Em razão de características moleculares e físico-químicas distintas entre os PN, a precisão do diagnóstico pode ser afetada dependendo do ensaio laboratorial utilizado. A escolha da técnica mais adequada facilita a diferenciação entre indivíduos com e sem patologias cardíacas e baseia-se no dimensionamento das plataformas laboratoriais necessárias para cada situação clínica (CLERICO; DEL RY; GIANNESI, 2000; HAMMERER- LERCHER *et al.*, 2001).

O BNP pode ser dosado pelos métodos IRMA (ensaio imunorradiométrico), *Triage BNP Test*® (imunoensaio de fluorescência) e por sistemas de imunoenaios automatizados como o MEIA (ensaio

imunoenzimático por micropartículas) e o ADVIA (ensaio imunoenzimático por quimiluminescência).

Segundo trabalho de CLERICO *et al.* (2005), os métodos que apresentaram melhor concordância entre os resultados, foram o IRMA e o ADVIA. Entretanto, os quatro ensaios foram capazes de diferenciar pessoas saudáveis de pacientes com diferentes graus de falência cardíaca, além de classificá-los de acordo com a gravidade. O Quadro 2 apresenta as principais vantagens dos ensaios para os diversos PN:

Quadro 2
Vantagens relativas para as dosagens de ANP/BNP e
NT-proANP/NT-proBNP

ANP / BNP	NT-proANP / NT-proBNP
Correlação próxima de atividades hormonais e imunológicas.	Concentrações circulantes maiores e mais estáveis.
Melhor correlação com condições clínicas ou fisiológicas após alterações hemodinâmicas agudas.	Menor degradação <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> .

Fonte: CLERICO *et al.* (2005).

O BNP e o NT-proBNP constituem ferramentas auxiliares na avaliação da função cardíaca, principalmente de alterações da função ventricular esquerda. Ambos podem ser detectados no sangue venoso de indivíduos saudáveis em concentrações picomolares. São secretados na circulação em

iguais quantidades, mas apresentam níveis circulantes distintos, em razão dos diferentes receptores e mecanismos de eliminação (DE LEMOS *et al.*, 2003).

Os valores de BNP *in vivo* são quatro a seis vezes menores que os de NT-proBNP. A diferença entre os seus níveis circulantes provavelmente se relaciona às suas diferentes meias-vidas. Enquanto a meia-vida do BNP oscila entre 15 a 20 minutos, o NT-proBNP apresenta meia-vida mais longa, variando de 60 a 120 minutos (MAACK, 2006).

Por se tratar do primeiro peptídeo clinicamente empregado, o BNP é o mais utilizado. Detém o maior número de algoritmos propostos e ampla experiência clínica no meio científico. Apesar disso, nenhum dos dois peptídeos apresenta vantagens clínicas relevantes. São equivalentes como marcadores prognósticos e diagnósticos (PFISTER; SCHNEIDER, 2004).

No presente estudo, o método escolhido para dosagem do BNP, por sua rapidez e facilidade de execução, foi o *Triage® BNP Test* fabricado pela *Biosite® Diagnostics* (San Diego, Califórnia, EUA) e aprovado pela FDA americana. Características do teste, como precisão, estabilidade do sistema, sensibilidade analítica e limite de detecção, já foram previamente estabelecidos (VOGESER; JACOB, 2001).

O *Triage® BNP Test* consiste em método automatizado que permite a determinação quantitativa do BNP no sangue total ou plasma humano, utilizando-se técnica de imunofluorescência. Amostra de 250µl de sangue total ou plasma, colhida em tubo preferencialmente de plástico contendo ácido etileno-amino-tetra-acético (EDTA), é introduzida em um cartucho de teste com o auxílio de uma micropipeta. Logo em seguida, inicia-se o processo de reação

da amostra com anticorpos monoclonais e policlonais anti-BNP fluorescentes, presentes nos capilares do cartucho de teste. O dispositivo é então introduzido em um analisador específico, o Triage® Meter, que realiza automaticamente, em aproximadamente 15 minutos, a análise por fluorescência (FISCHER *et al.*, 2001; VOGESER; JACOB, 2001).

A dosagem do BNP se baseia na quantidade de fluorescência detectada pelo analisador dentro de uma zona de medição do dispositivo. Quanto maior a quantidade de fluorescência detectada, maior a concentração de BNP na amostra.

Os valores do ensaio variam de 5 a 5000 pg/mL e de acordo com os estudos em insuficiência cardíaca (IC), valores ≤ 100 pg/mL são considerados normais. Cerca de 90% dos pacientes jovens e saudáveis apresentam valores menores que 25 pg/mL (DANIELS; MAISEL, 2007).

Segundo o fabricante, o ensaio não é afetado pela icterícia (bilirrubina < 20 mg/dL), hemólise (hemoglobina < 1000 mg/dL) e lipemia (colesterol e/ou triglicérides < 1000 mg/dL).

Testes *in vitro* com 52 fármacos freqüentemente utilizados foram efetuados e não houve quaisquer interferências ou reações cruzadas com o *Triage® BNP Test*, quando as doses terapêuticas máximas recomendadas de cada droga foram empregadas (Quadro 3).

Quadro 3

Drogas testadas que não interferem com o *Triage*[®] *BNP Test* - *Biosite*[®]

Abicimax	Dinitrato de isossorbida	Nicotina
Ácido acetilsalicílico	Dipiridamol	Nifedipina
Ácido ascórbico	Dopamina	Nitrofurantoína
Ácido nicotínico	Eptifibatida	Nitroglicerina
Activasa	Eritromicina	Noraminoipirina
Alopurinol	Fenitoína	Oxazepam
Amiodarona	Fenobarbital	Oxitetraciclina
Ampicilina	Furosemida	Probenecida
Atenolol	Heparina	Procainamida
Cafeína	Hidralazina	Propranolol
Captopril	Hidroclorotiazida	Quinidina
Ciclosporina	Indometacina	Sinvastatina
Clopidogrel	Lisinopril	Sulfametoxazol
Cloranfenicol	Lovastatina	Teofilina
Diclofenaco	Levotiroxina	Trimetropina
Digitoxina	Maleato de enalapril	Verapamil
Digoxina	Metildopa	Warfarin
Diltiazem	Milrinona	

Fonte: Manual do *Triage*[®] *BNP Test* - *Biosite*[®] (2007).

2.1.4 Interpretação dos valores de BNP em diversas situações clínicas

A interpretação dos valores de BNP sempre deve estar vinculada ao contexto clínico, pois variações inter e intra-individuais são observadas tanto em indivíduos saudáveis, quanto em portadores ou não de patologias cardíacas (Quadro 4).

Quadro 4
Condições clínicas associadas ao aumento do BNP

CARDÍACAS	NÃO-CARDÍACAS
Insuficiência cardíaca congestiva	DPOC
IC Sistólica	Tromboembolismo pulmonar
IC Diastólica	Hipertensão pulmonar
Síndromes coronarianas agudas	Sepse
Disfunção diastólica	Hipertensão arterial não controlada
Disfunção do ventrículo esquerdo	Hemorragia Subaracnóidea
Hipertrofia ventricular esquerda	Insuficiência renal
Miocardiopatia restritiva	Idade avançada
Pericardite constrictiva	Obesidade (IMC > 30)
Valvulopatias	
Fibrilação atrial	
Valvulopatia mitral	
Amiloidose cardíaca	

Fonte: adaptado de BURKE; COTTS (2007); MAISEL *et al.* (2002).

Os aspectos mais relevantes sobre o papel das principais patologias cardíacas e co-morbidades clínicas que cursam com incrementos dos níveis dos PN, especialmente do BNP, foram comentados a seguir.

No presente estudo, o conhecimento dessas informações foi importante para definição dos critérios de exclusão e seleção adequada da amostra.

2.1.4.1 Idade, sexo, raça e índice de massa corporal

Em indivíduos saudáveis, os níveis de BNP correlacionam-se com a idade e sexo. Aumentos progressivos ocorrem com a idade, principalmente nas mulheres (REDFIELD *et al.*, 2002). Ainda assim, estudos mostraram que tanto

o BNP quanto o NT-proBNP, são marcadores úteis na exclusão de IC em idosos maiores de 65 anos com dispnéia aguda, atendidos em serviço de emergência (MUELLER *et al.*, 2005). A raça também tem correlação com os níveis de BNP, apresentando ampla variabilidade entre africanos e americanos, quando comparados aos caucasianos (MAISEL *et al.*, 2004a).

No *Breathing Not Properly Multinacional Study*, 1.586 pacientes admitidos no serviço de emergência com queixa de dispnéia aguda foram submetidos à dosagem de BNP (MAISEL *et al.*, 2002). Uma subanálise do estudo indicou a importância de se considerar o índice de massa corporal (IMC) na interpretação dos resultados. O estudo verificou que obesos (IMC > 30 Kg/m²), tendem a ter níveis mais baixos. Apesar dos achados, em obesos com IC, as dosagens seriadas deste peptídeo têm acurácia suficiente para se definir estabilidade da doença (DANIELS *et al.*, 2006).

2.1.4.2 Insuficiência cardíaca

Vários estudos verificaram que o BNP pode ser o preditor mais acurado e independente no diagnóstico da IC, tendo como principal papel, sua consistência em excluir a doença. Recentemente, seu valor de exclusão foi confirmado em uma meta-análise composta por 55 estudos, englobando 16.730 pacientes. A análise sistemática desses estudos revelou, ainda, a limitação do BNP para confirmação da IC ou identificação de pacientes com disfunção sistólica ventricular. Resultados atribuídos, segundo os autores da meta-análise, a problemas metodológicos e ao pequeno tamanho amostral de

alguns trabalhos, além da existência de publicações tendenciosas (LATOUPÉREZ *et al.*, 2006).

O *Breathing Not Properly Multinacional Study* verificou que para o diagnóstico de IC o ponto de corte de 100 pg/mL para o BNP, correspondia a um valor preditivo negativo (VPN) de 89%, sensibilidade de 90% e especificidade de 76%, com área abaixo da curva ROC de 0,91. (McCULLOUGH *et al.*, 2002; MAISEL *et al.*, 2002).

Baseados em diversos estudos, DANIELS e MAISEL (2007) estabeleceram pontos de corte para os níveis de BNP considerando-se a idade e a classificação dos estágios de IC definidos pela ACC/AHA (Fig. 4).

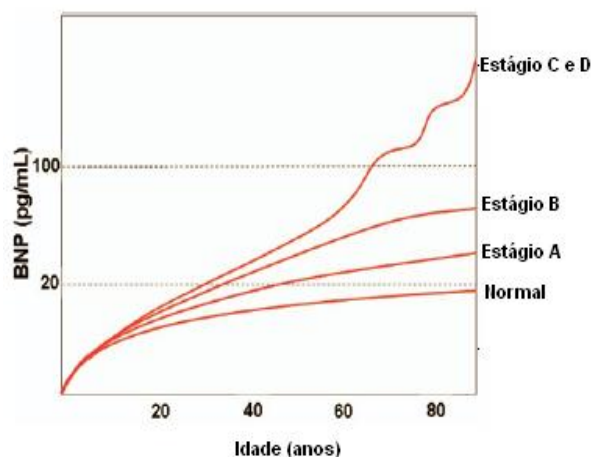


Figura 4 - Níveis de BNP de acordo com a idade e estágio da insuficiência cardíaca segundo classificação da ACC/AHA: BNP aumenta com a idade, mas em geral permanece abaixo de 20 pg/ml na ausência de disfunção do VE ou cardiopatia estrutural. Valores > 100 pg/ml são utilizados como ponto de corte para diagnóstico de IC em pacientes sintomáticos. Estágio A = fatores de risco; Estágio B = assintomáticos com cardiopatia estrutural; Estágio C = IC sintomática; Estágio D = IC refratária.

Fonte: Adaptado de DANIELS; MAISEL (2007).

Vários autores concordam que valores de BNP < 100 pg/mL indicam que a IC é improvável (VPN de 90%). Quando > 500 pg/mL há alta probabilidade de IC (VPP de 90%). Níveis entre 100 e 500 pg/ml podem indicar presença de disfunção cardíaca em progressão, insuficiência de ventrículo direito secundária a cor pulmonale, tromboembolismo pulmonar ou IC. Em pacientes com sintomas agudos de IC, níveis \leq 100 pg/ml podem indicar insuficiência mitral aguda secundária a ruptura de músculo papilar, edema agudo de pulmão ou IMC > 30 kg/m² (DANIELS *et al.*, 2006; BURKE; COTTS, 2007).

Dois outros importantes estudos, avaliaram a utilidade dos PN na triagem de pacientes com dispnéia aguda em serviços de urgência, antes da hospitalização. O estudo REDHOT - *Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial* relacionou a gravidade da doença cardíaca diagnosticada pelos médicos com os níveis de BNP. Foram incluídos pacientes com BNP > 100 pg/ml cujos resultados eram desconhecidos pelos profissionais de saúde. Demonstrou-se disparidade entre a percepção médica da gravidade da IC e níveis de BNP. Os pacientes que receberam alta hospitalar apresentaram níveis mais elevados de BNP do que os internados para tratamento. O nível médio do peptídeo para os pacientes que receberam alta foi de 976 pg/ml e para os internados de 766 pg/ml. Os pacientes com níveis menores que 200 pg/ml tiveram prognóstico excelente, com mortalidade de 0% no 30º dia de evolução e de apenas 2% no 90º dia (MAISEL *et al.*, 2004b).

O estudo BASEL - *B-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation*, foi realizado na Suíça e mostrou o custo-benefício da dosagem do BNP como uma ferramenta auxiliar no acompanhamento clínico

da IC. Pacientes admitidos com dispnéia aguda foram randomizados em dois grupos. Em um deles, os pacientes submetiam-se ao tratamento clínico otimizado e à dosagem de BNP, assim que eram admitidos na unidade de emergência e durante a internação. Ao outro grupo foi permitido somente o tratamento clínico otimizado. Os pacientes que realizaram o teste de BNP logo à admissão, apresentaram 10% menos de internações, menor permanência hospitalar (3 dias em média a menos) e custo total médio do tratamento 26% menor. Os resultados indicaram que o uso de BNP na avaliação de dispnéia aguda associado ao tratamento clínico adequado, melhora o custo e a qualidade do atendimento (MUELLER *et al.*, 2004).

Além do seu papel diagnóstico, o BNP é útil na avaliação prognóstica de pacientes com IC e é claramente um preditor independente de morbidade e mortalidade. Os estudos têm demonstrado relação linear entre o prognóstico e os níveis de BNP nos vários graus da IC, antes e após a otimização terapêutica, e também na IC descompensada avaliada nas unidades de emergência. Dados substanciais demonstraram a correlação de níveis elevados de BNP e NT-proBNP no momento da alta e o aumento da morbimortalidade cardíaca. Uma grande revisão desses dados mostrou que níveis de BNP > 100 pg/ml relacionam-se com aumento de cerca de 35% no risco relativo de mortalidade (SWEDBERG *et al.*, 2005).

Os estudos COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial*) e Val-HeFT (*The Valsartan Heart-Failure Trial*) demonstraram que o tratamento a longo prazo com betabloqueadores e bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona respectivamente,

reduziam os níveis de BNP e melhoravam o prognóstico, refletindo provavelmente, melhora da função cardíaca com o tratamento (PACKER *et al.*, 2002; LATINI *et al.*, 2002).

WANG *et al.* (2004) após investigação prospectiva em amostra da população geral, sem IC, reportaram, no estudo *Framingham Heart Study Offspring*, que para o aumento de cada desvio padrão nos níveis de BNP, ocorria aumento significativo no risco de morte, IC, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório e eventos cardíacos primários, durante um seguimento médio de 5,2 anos. Curiosamente, o incremento destes eventos associava-se a níveis de BNP moderadamente aumentados, pouco acima de 20 pg/ml, valores bem menores do que aqueles encontrados nos estudos prévios de IC.

Embora o estudo supracitado tenha mostrado aumento substancial do risco de morte e de eventos cardiovasculares em pacientes sem história de IC, com níveis moderadamente aumentados de BNP, ajustados para fatores de riscos cardiovasculares tradicionais, estudos posteriores não demonstraram custo-benefício favorável ao uso do BNP nas fases iniciais da IC e disfunção de VE. Apesar disso, alguns autores acreditam que tal conduta possa ter valor em populações selecionadas (BURKE; COTTS, 2007).

2.1.4.3 Disfunção diastólica

A elevação dos níveis de BNP secundária à disfunção diastólica (DD) isolada ou associada à disfunção sistólica ou à miocardiopatia hipertrófica

(MCH) foi demonstrada em vários estudos. Os achados indicam forte correlação entre o BNP e o estresse da parede ventricular no final da diástole.

IWANAGA *et al.* (2006) demonstraram que na IC sistólica este estresse é muito maior do que na IC diastólica, explicando os altos níveis de BNP na primeira. Fato concordante com subanálise do *Breathing Not Properly Multinacional Study*, que observou que pacientes com IC diastólica apresentavam níveis significativamente mais baixos de BNP, quando comparados aos pacientes com IC sistólica isolada. Quando associadas, os níveis deste PN foram ainda mais elevados (MAISEL *et al.*, 2003).

Aumentos de BNP observados na MCH e na hipertrofia ventricular esquerda (HVE) de pacientes hipertensos foram avaliados em recentes estudos. Entretanto, apesar dos dados atuais indicarem que o BNP tem um elevado VPN para descartar DD e HVE, ainda não existem evidências convincentes para o seu uso rotineiro nestas situações clínicas (LUKOWICZ *et al.*, 2005).

2.1.4.4 Síndromes coronarianas agudas, fibrilação atrial e valvulopatias

Assim como na IC, nas síndromes coronarianas agudas (SCA) o BNP tem valor prognóstico, correlacionando-se linearmente com a mortalidade a curto e longo prazos. Grandes trabalhos verificaram que o BNP e o NT-proBNP são preditores de morte e disfunção de VE nos meses subseqüentes ao infarto agudo do miocárdio (IAM) com ou sem supradesnivelamento do segmento ST,

ainda que na ausência de IC concomitante (GALVANI; FERRINI; OTTANI, 2004).

A fibrilação atrial é uma co-morbidade comum na IC e níveis elevados de BNP em pacientes com FA crônica foram evidenciados em alguns estudos. Entretanto, determinar o papel da FA isolada no aumento do BNP, quando coexistem outras co-morbidades cardíacas como IC, HVE e hipertensão arterial sistêmica (HAS), não é uma tarefa fácil. Alguns trabalhos já evidenciaram redução dos níveis de BNP e NT-proBNP após cardioversão elétrica da FA e queda dos níveis de BNP após isolamento da artéria pulmonar, sugerindo que a FA por si só, teria um efeito direto sobre os níveis destes peptídeos (BURKE; COTTS, 2007).

Entretanto, um subestudo do *Breathing Not Properly Multinacional Study* demonstrou elevação dos níveis de BNP em pacientes com FA sem IC clinicamente evidente e níveis semelhantes, quando a IC estava presente, sugerindo que a acurácia diagnóstica do BNP está reduzida nos pacientes com FA . Os mesmos autores ainda observaram que nos pacientes admitidos com dispnéia aguda e FA na unidade de emergência, a especificidade e VPN relacionados aos níveis de BNP reduziam-se respectivamente, para 40% e 71%. Já a acurácia diagnóstica, para um ponto ótimo de corte do BNP de 100 pg/mL, alcançou 80,8%. Diante desses achados, foi recomendado o valor de 200 pg/mL, como ponto de corte ideal para pacientes com FA, com melhora da acurácia diagnóstica (82,2%) e especificidade (72,6%), mas redução do VPN (62%) (KNUDSEN *et al.*, 2005).

As valvulopatias também podem cursar com elevação do BNP. Na estenose aórtica, por exemplo, os estudos têm demonstrado aumentos lineares deste PN relacionados à piora dos sintomas. Níveis superiores a 190 pg/mL estariam associados a um pior prognóstico, sugerindo que o BNP poderia ser útil nesta condição clínica, para a identificação de subpopulações que se beneficiariam da troca valvar. Na regurgitação mitral, os aumentos do BNP parecem correlacionar-se com a mortalidade e fases iniciais da IC, independentemente do grau de regurgitação observada ao ecocardiograma (BURKE; COTTS, 2007).

2.1.4.5 Patologias pulmonares

Os níveis de BNP estão elevados na presença de disfunção ventricular direita associada à doença pulmonar, incluindo DPOC, hipertensão pulmonar primária e embolia pulmonar. Embora esteja elevado na DPOC, o nível de BNP na IC é bem maior. Um subestudo do *Breathing Not Properly Multinacional Study* avaliou pacientes com história de asma ou DPOC e revelou que níveis de BNP de 100 pg/mL relacionavam-se a VPN de 97,7%. Esta subanálise comprovou, novamente, o papel deste peptídeo na exclusão de IC como causa de dispnéia aguda em unidades de emergência (McCULLOUGH *et al.*, 2003a).

A elevação do BNP nas doenças pulmonares relaciona-se, em última análise, com a disfunção do VD. Estudos já demonstraram o papel prognóstico do BNP no tromboembolismo pulmonar (TEP) e na hipertensão pulmonar (HP) e recentemente, foi evidenciado seu valor preditivo independente na sobrevida

de portadores de DPOC e HP, sem disfunção de VE subjacente (MUELLER *et al.*, 2006).

2.1.4.6 Doenças renais

A insuficiência renal (IR) é uma condição clínica comum no curso da IC e sua gravidade é também um preditor de sobrevida, tempo de hospitalização e taxa de readmissão.

Vários estudos já avaliaram os PN nessa situação clínica, mas os resultados ainda são conflitantes. Verificou-se, em uma subanálise do *Breathing Not Properly Multinacional Study*, que taxa de filtração glomerular estimada (TFGE) < 60 mL/min/1,73m², implicava na necessidade de altos níveis de BNP para exclusão de IC, com diminuição da especificidade e sensibilidade do teste. Nível de BNP superior a 500 pg/mL foi estabelecido como razoável preditor de IC, em pacientes com TFGE reduzidas (McCULLOUGH *et al.*, 2003b).

Outro aspecto interessante foi observado em pacientes renais crônicos dependentes de tratamento substitutivo. Estes pacientes apresentaram redução dos altos níveis de BNP após procedimento dialítico. Trabalhos em andamento tentam verificar o papel do BNP como marcador do balanço hídrico pré e pós-dialítico, em pacientes renais terminais (BURKE; COTTS, 2007).

2.1.4.7 Cardiopatia chagásica

A doença de Chagas (DCh) é uma patologia endêmica amplamente distribuída pela América Latina. Informações atuais indicam que o comprometimento cardíaco crônico pela doença é responsável não só pela perda da função contrátil do miocárdio como, também, por efeitos deletérios sobre o sistema de condução, responsáveis por arritmias variadas e morte súbita. Além disso, estudos comparativos entre as várias cardiopatias dilatadas, indicam que a chagásica apresenta pior prognóstico e que a disfunção sistólica do VE é o elemento preditor mais significativo de sua morbimortalidade (ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007).

O comportamento dos PN na cardiopatia chagásica tem suscitado o interesse de vários autores. RIBEIRO *et al.* (2002) observaram, em cardiopatas chagásicos, a associação entre o aumento dos níveis de BNP e a piora da função do VE. Valores semelhantes de BNP foram obtidos entre o grupo controle e pacientes com FEVE > 40%, enquanto os pacientes com FEVE ≤ 40%, apresentaram valores significativamente maiores. Nos pacientes com alterações eletrocardiográficas e/ou radiológicas evidentes, níveis de BNP iguais ou maiores que 60,7 pmol/L apresentaram sensibilidade de 80% e especificidade e VPN de 97%. Os autores concluíram que níveis elevados de BNP em chagásicos podem identificar, acuradamente, pacientes que deveriam se submeter ao estudo ecocardiográfico para análise da função VE. Os dados foram confirmados posteriormente pelos mesmos autores, em estudo análogo

que utilizou metodologia laboratorial diferente para a dosagem do BNP (RIBEIRO *et al.*, 2006).

Outro estudo avaliou a função sisto-diafóstica em chagásicos através da análise do NT-proBNP. Observou-se que níveis elevados deste peptídeo correlacionaram-se com as formas mais graves de disfunção sistólica e diafóstica. Elevações significativas do NT-proBNP (≥ 800 pg/ml) apresentaram, neste estudo, sensibilidade de 90%, especificidade de 70,5%, VPP de 40,9% e VPN de 96,9% para o grau mais grave de disfunção diafóstica, o padrão de enchimento restritivo, que correlacionou-se aos maiores volumes atriais esquerdos e FEVE mais baixas (BARBOSA *et al.*, 2007).

Nos chagásicos assintomáticos, em classe funcional I e II da NYHA, sem evidências de disfunção ventricular, os estudos têm revelado níveis séricos de BNP semelhantes aos da população geral (MELO *et al.*, 2005; MARQUES *et al.*, 2006).

2.1.4.8 Estimulação cardíaca artificial

Além das diversas situações clínicas discutidas anteriormente, muitos trabalhos envolvendo os PN foram realizados no âmbito da estimulação cardíaca artificial, particularmente para comparação dos benefícios dos diferentes modos de estimulação e dos resultados da terapia de ressincronização cardíaca (TRC).

ANDERSEN *et al.* (1997) e NIELSEN *et al.* (1998) verificaram que indivíduos com condução atrioventricular normal, submetidos à estimulação

atrial isolada (AAI) apresentavam maior sobrevida e menor incidência de IC, FA e eventos tromboembólicos, quando comparados ao grupo com estimulação ventricular. Igualmente, WANG *et al.* (2005) observaram níveis progressivamente maiores de BNP nos diferentes modos de estimulação, AAI (R), DDD(R) e VVI(R), nesta ordem, indicando que estimulações fisiológicas favorecem o funcionamento cardíaco adequado.

Da mesma forma, estudos envolvendo a TRC demonstraram a utilidade do BNP como marcador quantitativo da resposta a esta terapia, através da redução de seus níveis após ressincronização cardíaca (MOLHOEK *et al.*, 2004; MENARDI *et al.*, 2008).

Apesar de as observações supracitadas serem concordantes com outros trabalhos, as Diretrizes atuais relativas aos dispositivos eletrônicos ainda não advogam a favor de um modo de estimulação sobre o outro quando a análise baseia-se na melhora da sobrevida, na incidência de acidente vascular cerebral ou IC (LAMAS *et al.*, 2004). As recomendações atuais orientam reduzir a porcentagem de batimentos estimulados no ventrículo na presença de condução AV preservada (EPSTEIN *et al.*, 2008). Não obstante mais de 20 anos de investigações clínicas, ainda não foram definidos o sítio ventricular e o modo de estimulação ideais (LAMAS *et al.*, 2002; TOFF *et al.*, 2005, SWEENEY; PRINZEN, 2006).

Em síntese, o papel do BNP nas doenças cardíacas, pulmonares e renais deve ser interpretado respeitando-se o que se segue (MUELLER *et al.*, 2007; BURKE; COTTS, 2007; DANIELS; MAISEL, 2007):

- O BNP tem claro e valioso papel na IC descompensada avaliada em unidades de emergência, nas quais os pacientes se apresentem com dispnéia aguda. Neste contexto, sua utilidade baseia-se na exclusão de IC. As informações atuais sobre o seu papel na confirmação do diagnóstico da IC ainda são controversas;
- Fatores como idade e sexo podem influenciar os níveis de BNP; contudo, em uma avaliação global, têm pouco significado;
- O IMC correlaciona-se de forma mais significativa com os níveis de BNP e obesos mórbidos têm níveis de BNP substancialmente menores;
- A acurácia do teste está reduzida em portadores de FA e seus valores devem ser interpretados com cautela nesta condição clínica;
- Embora o BNP possa estar elevado em portadores de doenças pulmonares, o teste é especialmente útil para descartar IC associada;
- Nos portadores de IRC, as variações dos PN são enormes e a interpretação de valores isolados deve ser feita com cuidado;
- Nos pacientes criticamente enfermos, o BNP não deve ser utilizado como substituto da monitorização hemodinâmica invasiva, nem como ferramenta diagnóstica para a miocardiopatia relacionada à sepse;
- Em assintomáticos, os estudos ainda não demonstraram poder discriminatório suficiente para diferenciar doença cardíaca subclínica de corações estruturalmente e funcionalmente normais; mais estudos são necessários;

- Na amiloidose cardíaca e nas miocardiopatias restritivas seu papel necessita de maiores avaliações.

Conclui-se, portanto, que muitas questões sobre o real valor do BNP no diagnóstico e tratamento das doenças cardíacas ainda devem ser respondidas. Alguns autores recomendam a não realização rotineira deste peptídeo, ao contrário de outros, que aconselham incorporá-lo à prática clínica. Considerando-se que estudos preliminares evidenciaram que o tratamento da IC guiado pelo BNP pode resultar na redução de eventos secundários e que os portadores de MP têm risco de desenvolver esta patologia, pesquisas que avaliem o papel deste peptídeo no curso da estimulação cardíaca artificial podem contribuir com informações relevantes para o acompanhamento clínico desses pacientes.

2.2 Dissincronia ventricular

2.2.1 Considerações gerais

Sabe-se que a contração coordenada do ventrículo esquerdo depende de uma ativação elétrica normal. Quando ocorre ativação prematura de um dos ventrículos, a contração não se faz de modo uniforme, gerando o dissincronismo ventricular elétrico e mecânico. Numerosos estudos evidenciaram o papel da dissincronia ventricular (DV) e suas conseqüências mecânicas e hemodinâmicas, especialmente na gênese da insuficiência cardíaca (ABRAHAM; HAYES, 2003).

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC), introduzida recentemente na prática clínica, ampliou os conhecimentos a respeito da DV. Estudos prévios mostraram melhora significativa dos sintomas, da qualidade de vida, aumento da tolerância ao exercício e redução das hospitalizações e da mortalidade, após ressincronização. O tratamento está indicado em pacientes ambulatoriais com sintomas graves da doença (NYHA III/IV), apesar da otimização terapêutica, com disfunção ventricular esquerda significativa (FEVE \leq 35%) e BRE ao eletrocardiograma (ECG) de superfície (QRS alargado $>$ 120 ms) (ABRAHAM; HAYES, 2003).

O BRE está presente em cerca de 20% dos pacientes com IC e em 35% daqueles com grave comprometimento da função sistólica. Apresenta-se como um preditor independente de morbimortalidade cardíaca, particularmente em pacientes com IC sistólica (BALDASSERONI *et al.*, 2002).

Historicamente, o BRE vem sendo utilizado como uma evidência eletrocardiográfica da dissincronia mecânica. Entretanto, aproximadamente 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca não respondem à terapia de ressincronização, indicada somente pelo critério eletrocardiográfico (PTIZALIS *et al.*, 2002). Tal achado sugere que a duração do QRS não é um marcador fidedigno da presença de dissincronia mecânica, apesar de estudos demonstrarem que o alargamento do QRS secundário à EAPVD possa comprometer a função do VE (SWEENWY *et al.*, 2003). Assim, além do eletrocardiograma, outros critérios ao ecocardiograma foram propostos para melhor avaliação da dissincronia e identificação de possíveis candidatos à TRC.

2.2.2 Estimulação cardíaca artificial (ECA) e BRE induzido

A DV induzida pela ECA convencional foi surpreendentemente negligenciada durante décadas, mas nos últimos anos, vem merecendo maior atenção pela comunidade científica. Parece razoável extrapolar, para os portadores de MP convencionais, os conhecimentos adquiridos nesta área, a partir dos estudos de ressincronização cardíaca (CLELAND *et al.*, 2005; SWEENEY *et al.*, 2006).

Assim como ocorre na IC, o BRE resultante da EAPVD também pode ocasionar DV no mesmo grau daquela relacionada ao BRE espontâneo (VERNOOY *et al.*, 2003).

Há quase uma década, GRINES *et al.* (1999) demonstraram que o BRE induzido associa-se a diferentes padrões de retardo de ativação ventricular. A ativação do septo anterior precede a ativação da região ínfero-septal do VE, que por sua vez, é seguida da ativação mais tardia das paredes póstero-lateral.

Em 2007, PASTORE *et al.* observaram, através de mapeamento eletrocardiográfico de superfície, que o BRE induzido pelo MP não apresenta as mesmas características do BRE espontâneo. Na sua casuística, a estimulação exclusiva do ápice do VD ocasionou tempos de ativação do septo, VD, e VE maiores que os valores encontrados em pacientes com estimulação biventricular, BRE nativo ou nos controles (indivíduos saudáveis). Admite-se que, na ECA, a ativação mais precoce do septo interventricular provoque aumento da tensão da parede lateral do VE. Por sua vez, a contração atrasada da região lateral aumenta a tensão no septo já ativado. Esse desequilíbrio de forças regionais causa movimento contrátil anormal do septo, incapaz de suportar a tensão da parede lateral atrasada, em direção ao VD.

Além disso, observa-se que a distribuição heterogênea do estresse miocárdico causa adelgaçamento das regiões precocemente ativadas em oposição àquelas tardiamente ativadas, que se tornam mais espessadas (SADE *et al.*, 2004). Essa heterogeneidade regional pode resultar no indesejável remodelamento do VE, responsável por alterações contráteis e hemodinâmicas que reduzem a eficiência funcional do miocárdio. Mecanismos adicionais como alterações neuroendócrinas, fibrose, deposição de tecido gorduroso, defeitos de perfusão tecidual e variados graus de regurgitação

mitral podem contribuir diretamente para a deterioração da função cardíaca (DILAVERIS *et al.*, 2006).

Alguns anos antes, VERNOOY *et al.* (2003) postularam que a ativação dissincrônica poderia contribuir para o surgimento de hipertrofia assimétrica, distúrbios regionais de perfusão, desarranjos miofibrilares, ativação neuro-humoral, aumento das catecolaminas circulantes e, a longo prazo, remodelamento miocárdico. Segundo os autores, o prolongamento da sístole reduziria a ejeção ventricular e induziria regurgitação mitral. Em conjunto, todas essas alterações seriam responsáveis pelo comprometimento contrátil, sobrecarga mecânica, dilatação ventricular e desenvolvimento de IC (Fig. 5).

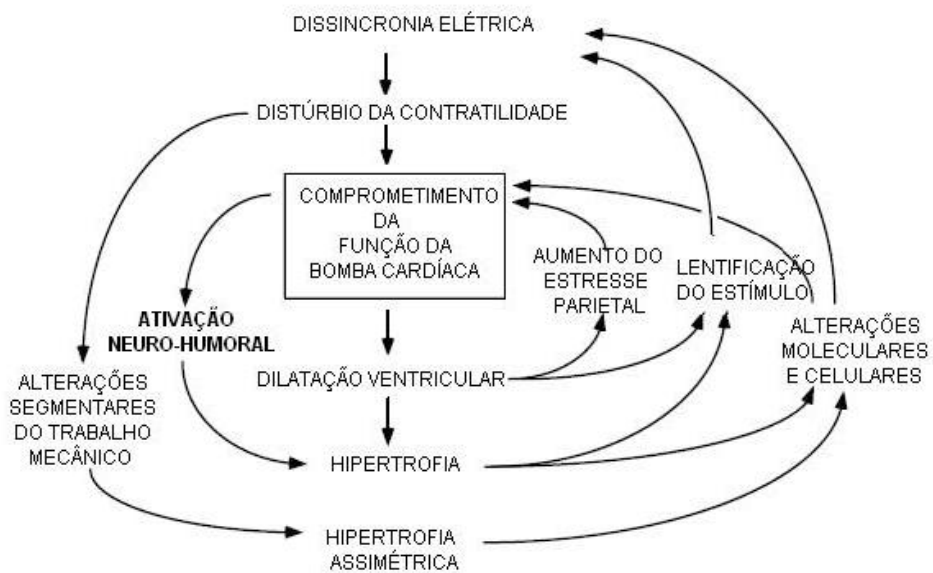


Figura 5- Relação dos eventos desencadeados pela dissincronia elétrica.

Fonte: adaptado de VERNOOY *et al.* (2003)

ABRAHAM e HAYES (2003) revisando vários estudos envolvendo a TRC, concordaram que a movimentação anômala do septo interventricular

provocada pelo bloqueio artificial faz com que, secundariamente, ocorram alterações de contratilidade regional do miocárdio, da abertura e fechamento das válvulas aórtica e mitral, e variações nos gradientes de pressões intracavitários.

Baseados nos estudos anteriores, SPRAGG e KASS (2006) sintetizaram as conseqüências funcionais e mecânicas resultantes da ativação ventricular dissincrônica, conforme se segue:

- Aumento no tempo de contração das câmaras ventriculares, em razão da ativação tardia da parede lateral;
- Redução do enchimento ventricular;
- Movimento paradoxal do septo interventricular, que resulta em gradiente de pressão anormal entre os ventrículos esquerdo e direito, aumento no volume sistólico final do VE e diminuição da fração de ejeção;
- Agravamento da insuficiência mitral, já que a contração atrial não é seguida pela sístole ventricular no momento adequado;
- Regurgitação mitral em diversos graus, dependente do aumento dos gradientes de pressão entre as duas câmaras;
- Redução do dP/dt , na presença de acentuada dissincronia mecânica. Trata-se de uma medida que avalia o desempenho sistólico do VE, relacionando-se à taxa de elevação da pressão ventricular na sístole e cujo cálculo depende do grau de insuficiência mitral (FEIGENBAUM *et al.*, 2007);

O estudo MOST (*Mode Selection Trial*) verificou o modo ideal de estimulação em pacientes com DNS. Envolveu mais de 2000 pacientes e revelou que os riscos de hospitalizações por IC e FA estavam diretamente relacionados à porcentagem cumulativa de batimentos estimulados na região apical do VD (LAMAS *et al.*, 2002). Subanálises posteriores verificaram que incrementos de 1% na estimulação ventricular direita resultavam no aumento de 1% no risco de aparecimento de FA. O risco de hospitalização por IC aumentava 54% quando ocorriam incrementos de 10% na estimulação do VD e, quando maior que 40%, o risco de IC aumentava em três vezes (SWEENEY *et al.*, 2003; MOSS *et al.*, 2002). Curiosamente, durante o seguimento do estudo MOST, observou-se que somente 10% dos pacientes desenvolveram IC. Relacionou-se este achado à presença de disfunção ventricular prévia, IAM ou pior classe funcional no grupo de pacientes que apresentou IC, ao contrário daqueles que não desenvolveram a doença (SWEENEY *et al.*, 2005).

As conseqüências negativas da DV relacionadas à EAPVD também foram evidenciadas em estudos clínicos randomizados de cardio-desfibriladores implantáveis (CDI). Achados mais evidentes foram demonstrados pelo estudo DAVID (*The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial*) que analisou, durante 12 meses, portadores de CDI com função ventricular alterada. Verificou-se aumento das hospitalizações por IC e da mortalidade nos pacientes com estimulação dupla-câmara (DDDR-70 bpm) quando comparados àqueles com estimulação VVI com frequência máxima programada de 40 bpm (“MP desativado”). O estudo foi interrompido precocemente devido ao excesso de casos de IC e morte no grupo DDDR. Os

fatores determinantes para este desfecho foram atribuídos à maior porcentagem de batimentos estimulados no ventrículo nos portadores de MP DDDR e às condições cardíacas prévias ao implante (WILKOFF *et al.*, 2002).

Em concordância com o estudo MOST, análise subsequente do estudo DAVID verificou diminuição do risco de IC e morte nos pacientes randomizados para estimulação dupla-câmara (DDDR) com pequeno percentual de estimulação em VD (SHARMA *et al.*, 2005). Resultados semelhantes foram observados em uma subanálise do estudo PAVE (*Post AV Nodal Ablation Evaluation*), que correlacionou a ECA com maiores taxas de internações hospitalares por IC, maior ocorrência de FA e de insuficiência mitral (DOSHI *et al.*, 2005). Corroborando os ensaios anteriores, o estudo MADIT II (*Multicenter Automatic Defibrillator Trial II*) também verificou relação similar entre a porcentagem de estimulação do VD e desenvolvimento de IC, arritmias ventriculares e morte (STEINBERG *et al.*, 2005).

Apesar de a experiência clínica demonstrar que a maioria dos pacientes portadores de MP tolera a estimulação crônica do ápice do VD razoavelmente bem, recentemente a Associação Americana de Cardiologia, em sua nova revisão das Diretrizes relativas aos dispositivos eletrônicos, publicou advertências quanto aos riscos da estimulação do VD em pacientes com FA, arritmias e IC. Nesta diretriz, recomenda-se reduzir a porcentagem de estimulação ventricular na presença de condução AV preservada (EPSTEIN *et al.*, 2008). A HRS/EHRA foi ainda mais além, não recomendando a estimulação de VD sempre que houver disfunção sistólica prévia (WILKOFF *et al.* 2008).

Diante deste contexto, podemos concluir que, dependendo do grau de acometimento do músculo cardíaco e da coexistência de outros fatores, como idade avançada e comorbidades cardiovasculares (CLELAND *et al.*, 2000), a ECA pode agravar a evolução da cardiopatia de base e teoricamente, aumentar o risco dos portadores de MP de desenvolver IC.

2.2.3 Tipos de dissincronia

2.2.3.1 Dissincronia atrioventricular

Definida como o atraso de contração entre os átrios e os ventrículos. Sua presença pode ocasionar regurgitação mitral diastólica, redução nos tempos de enchimentos ventriculares, além da perda da contribuição da contração atrial no enchimento ventricular (ABRAHAM; HAYES, 2003). Sua avaliação não fez parte deste estudo.

2.2.3.2 Dissincronia interventricular

A dissincronia interventricular (DINTER) refere-se ao atraso da contração entre os dois ventrículos, com conseqüente prejuízo da movimentação do septo interventricular, ocasionando aumento da regurgitação mitral funcional, redução do enchimento ventricular e do débito cardíaco (BAX *et al.*, 2004a). A estimulação cardíaca artificial pelos MP convencionais causa este tipo de dissincronia.

2.2.3.3 Dissincronia intraventricular

A dissincronia intraventricular (DINTRA) que parece ser a mais importante na IC, refere-se à incoordenação do processo de ativação ventricular provocado por contrações precoces e tardias de diferentes segmentos do miocárdio. Nos portadores de MP, ocorre a partir da inversão da seqüência de ativação eletromecânica do coração (ápice em direção à base, e não o contrário). Sua presença relaciona-se com disfunção sistólica, redução do débito cardíaco, aumento do volume diastólico final e do estresse miocárdico (LECLERCQ *et al.*, 2002 e 2004)

A análise detalhada dos tipos de dissincronias (*atrioventricular, inter e intraventricular*) em portadores de MP favorece a otimização da programação destes dispositivos, com conseqüente melhora do enchimento diastólico final e da FEVE (PITIZALIS *et al.*, 2002).

2.2.4 Importância do Ecodopplercardiograma no diagnóstico da dissincronia ventricular

Apesar de a análise de DV poder ser realizada por meio de outros métodos de imagem, o ecocardiograma constitui a técnica empregada na maioria dos estudos e recomendada pelos consensos atuais para avaliação desta alteração.

O ecocardiograma é uma técnica diagnóstica através da qual o ultra-som é usado para avaliar características anatômicas e fisiológicas do sistema

cardiovascular. As várias modalidades de aquisição de imagens utilizadas atualmente fundamentam-se no mesmo princípio básico de reflexão do som em faixas de frequências ultra-sônicas que possibilitam o registro de informações acerca da presença e localização de uma fronteira refletiva ou da direção e velocidade de um alvo em movimento, como hemácias ou tecidos (FEIGENBAUM *et al.*, 2007).

Diferentes modalidades ecocardiográficas têm sido empregadas para análise do sincronismo ventricular, desde técnicas convencionais, como os modos M e bidimensional com o Doppler pulsátil e contínuo, até as mais modernas que derivam do Doppler tecidual (DT), como a *Tissue Doppler Imaging* (TDI - Imagem do Doppler Tecidual) e a *Tissue Synchronization Imaging* (TSI - Imagem Tecidual Sincronizada).

2.2.4.1 Aspectos principais das técnicas ecocardiográficas convencionais

Na técnica unidimensional (modo M) uma linha de varredura da imagem bidimensional é escolhida e exibida. A distância é definida ao longo do eixo vertical e o tempo ao longo do eixo horizontal. Uma de suas vantagens é uma elevada resolução temporal, com ritmo de amostragem muito rápido, possibilitando registros de movimentações sutis e/ou de altas frequências das estruturas cardíacas (FEIGENBAUM *et al.*, 2007).

O efeito Doppler, inicialmente descrito pelo físico austríaco Christian Johan Doppler em 1842, teve seu uso aplicado à ecocardiografia na década de 80. Sua incorporação à rotina diagnóstica melhorou muito a qualidade do

método e acrescentou valiosas informações sobre a fisiologia cardíaca. Baseia-se na análise da variação da frequência ultra-sônica obtida nos ecos refletidos das hemácias. Caso as hemácias não se movam ou tenham movimento perpendicular ao feixe ultra-sônico, as ondas refletidas são percebidas com a mesma frequência com que foram emitidas, não havendo imagem. Quando refletidas com maior frequência, significa que o objeto se aproxima do emissor. A observação contrária, ondas refletidas com menor frequência, indicam o distanciamento entre eles. Esse movimento pode ser demonstrado na forma de gráfico (sendo positivo para a aproximação e negativo para o afastamento), ou através de cores (vermelho para a aproximação e azul para o afastamento) (FEIGENBAUM *et al.*, 2007).

A principal contribuição dessa técnica foi possibilitar a identificação da direção, do sentido e da velocidade do fluxo sanguíneo dentro do coração e dos vasos, permitindo análise mais criteriosa das valvulopatias e cardiopatias congênitas, além de informações sobre a função ventricular global, sistólica e diastólica (FEIGENBAUM *et al.*, 2007).

2.2.4.2 Aspectos principais do Doppler tecidual

O uso do Doppler evoluiu bastante nos últimos anos e o Doppler tecidual (DT) veio somar às técnicas ecocardiográficas convencionais mais freqüentemente utilizadas (Doppler transmitral e de veias pulmonares).

Os primeiros estudos são do final da década de 80, com o método crescendo em importância após os trabalhos de SUTHERLAND *et al.* e

FLEMING *et al.* (1994). A técnica permite avaliar quantitativamente a velocidade do movimento da parede miocárdica, sem alterações significativas com as mudanças da pré-carga, frequência cardíaca e contração atrial. Tem sido objeto de muitas pesquisas e vem demonstrando, entre outras aplicações, utilidade na análise das medidas de DV.

O princípio físico do DT é o mesmo do Doppler convencional. Ao invés de medir a velocidade e o sentido de movimentação das hemácias pela variação da frequência do ultra-som emitido, baseia-se na velocidade de deslocamento da parede miocárdica. Quando comparada ao sangue, a parede miocárdica se move com velocidades bem menores (40-150cm/s e 4-15cm/s, respectivamente) e produz sinais com amplitudes até centenas de vezes maiores. O posicionamento da amostra em determinado ponto do miocárdio, permite avaliar a direção e a velocidade daquele segmento em relação ao transdutor.

Ao contrário do Doppler convencional, que utiliza filtros que diminuem os ruídos de baixa velocidade e alta amplitude, o DT filtra as frequências altas e reflete as frequências baixas. Permite mensurar a velocidade de contração da parede miocárdica de maneira instantânea e simultânea, em um ou vários segmentos, possibilitando, assim, avaliações regionais das funções sistólica e diastólica (FEIGENBAUM *et al.*, 2007). As velocidades de deslocamento do miocárdio podem apresentar-se como uma análise espectral de cada ponto escolhido, sendo os mais utilizados o anel mitral látero-basal e septo-basal, ou ainda podem ser codificadas em cores, como a *Tissue Doppler Imaging* (TDI), técnica descrita a seguir (FEIGENBAUM *et al.*, 2007).

2.2.4.3 Técnicas ecodopplercardiográficas modernas

Considerando-se que o deslocamento da parede miocárdica não resulta apenas da contração do músculo cardíaco, mas também de outras forças que atuam sobre o órgão, como elasticidade e resistência dos tecidos que se encontram à sua volta, técnicas ecocardiográficas mais refinadas surgiram para avaliar, com mais detalhes, a contratilidade miocárdica. Desenvolveram-se então, as técnicas da *Tissue Doppler Imaging* (TDI), *Tissue Synchronization Imaging* (TSI), *Strain* e o *Strain Rate* (ST):

- *Tissue Doppler Imaging* (TDI - Imagem Tecidual ao Doppler): o método permite o cálculo instantâneo da velocidade de movimentação de qualquer ponto específico do músculo cardíaco e a codificação em cores das velocidades médias de uma área selecionada, posicionando-se o cursor no segmento miocárdico desejado, em um determinado corte ecocardiográfico. Utiliza o Doppler pulsátil ou o Doppler tecidual colorido (TDI colorida). Em concordância com o mapeamento do fluxo em cores (Doppler colorido), quando o músculo estiver se movimentando em direção ao transdutor, será apresentado em tons de vermelho e, no sentido oposto, em tons de azul. A rápida comparação qualitativa e quantitativa da movimentação de cada segmento miocárdico permite avaliar sua função sistólica regional. Entretanto, a técnica apresenta limitações semelhantes às aquelas do Doppler convencional,

particularmente em pacientes com infarto do miocárdio e dissincronias complexas, nos quais a movimentação cardíaca ao longo do eixo longitudinal não traduz completamente a mecânica do movimento ventricular esquerdo (FEIGENBAUM *et al.*, 2007).

As principais limitações da técnica são:

- a) A dependência do feixe ultra-sônico em relação à movimentação do segmento a ser estudado. O ângulo entre o transdutor e o vetor de movimentação miocárdica influencia essa medida e ganhos excessivos causam alargamento espectral e superestimam as velocidades. Os parâmetros utilizados na TDI se baseiam em propriedades inerentes ao estudo Doppler, que reflete principalmente deslocamentos longitudinais do miocárdio. Uma vez que a contração cardíaca ocorre mais radialmente do que longitudinalmente, especialmente quando coexiste disfunção sistólica ou diastólica, a dissincronia poderia não ser percebida em uma avaliação longitudinal (EL-CHAMIN *et al.*, 2006);
- b) O DT não é capaz de estimar deformações verdadeiras, já que a velocidade de movimento é altamente afetada pela rotação e translação cardíacas. A não diferenciação da contração ativa de um segmento normal da contração passiva de um segmento acinético, que se movimenta às custas do miocárdio normal

adjacente, fenômeno conhecido na língua inglesa como "*tethering*", resulta em medidas pouco precisas de contrações regionais, mascarando a real situação funcional da parede miocárdica (EL-CHAMIN *et al.*, 2006);

- c) Quando se utiliza o Doppler pulsátil, a comparação de múltiplos segmentos miocárdicos requer aquisições separadas de imagens em diferentes ciclos cardíacos e conseqüentemente, variações da freqüência cardíaca, volemia e respiração, no momento da aquisição dos dados, limitam o processo (GORCSAN, 2008). Ao contrário, a TDI colorida armazena dados de velocidades em 2D, permitindo análise rápida de múltiplos segmentos simultaneamente, durante o mesmo ciclo cardíaco (GORCSAN *et al.*, 2008).
- *Tissue Synchronization Imaging* (TSI - Imagem Tecidual Sincronizada): trata-se de técnica derivada da TDI, que possibilita a criação de imagem paramétrica colorida bidimensional, baseada no tempo entre o estímulo elétrico e a contração das paredes do VE. O tempo até o pico máximo das velocidades de contração das paredes miocárdicas são analisadas e, a seguir, determina-se a diferença de tempo entre elas. Esta nova técnica codifica em cores os intervalos de tempo entre o início do QRS e o pico sistólico (onda S) em cada ponto do miocárdio, possibilitando a visualização em tempo real dos

segmentos dissincrônicos. Habitualmente, este intervalo Q-S é medido nos segmentos basais, abaixo do anel mitral e/ou no segmento médio. A análise é viável em todos os segmentos miocárdicos, exceto nos segmentos apicais. O princípio é bastante simples: o miocárdio é representado em verde quando o intervalo entre o estímulo elétrico e o pico sistólico for normal; velocidades entre 150 e 300ms são representadas em amarelo e, quando maiores que 300ms, em vermelho. Esse mapeamento em cores, por sua vez, permite uma rápida identificação qualitativa da presença de dissincronia. O cálculo do tempo entre o início do QRS até o pico sistólico constitui uma medida quantitativa da dissincronia. (BORDACHAR *et al.*,2003; PENICKA *et al.*, 2004).

- *Strain Rate* (SR) e *Strain* (S): segundo estudos recentes, é o método mais sensível para a detecção de anormalidades da função sistólica não detectadas pelos métodos convencionais. Esta técnica permite avaliação direta da contratilidade miocárdica, aparentemente sem sofrer influência da frequência cardíaca, pré e pós-carga. O *Strain* (deformação) e *Strain Rate* (velocidade de deformação) são parâmetros da avaliação segmentar sistólica que podem ser facilmente calculados e representam uma grandeza obtida a partir da aplicação de um estresse. O *strain* corresponde a uma fração ou percentual relativo à mudança de espessura antes e após um determinado estresse. Permite correlacionar a intensidade de

deformação medida em múltiplos pontos do miocárdio com o ciclo cardíaco. Ao aumento de espessura, denomina-se expansão ou *strain* positivo, enquanto sua redução significa encurtamento ou *strain* negativo. *Strain Rate* é uma medida temporal que relaciona a variação de espessura com o tempo e permite avaliar, em tempo real, a velocidade de encurtamento de uma determinada parede. Mede a velocidade de como essa deformação ocorre, enquanto o *strain* estima quanto percentualmente o miocárdio se modificou. Portanto, quando ocorre encurtamento da fibra, como o observado na sístole, a curva espectral obtida será negativa, indicando aproximação entre os dois pontos; por outro lado, durante o alongamento observado na diástole, a curva será positiva, indicando afastamento entre esses pontos. A codificação em cores pode ser analisada da seguinte forma: a cor amarela indica contração e a azul, distensão. Caso não haja diferença entre as velocidades de deformação, o segmento miocárdico será representado pela cor verde. Considerando-se que a medida da velocidade regional da parede miocárdica ao DT representa o somatório de suas propriedades elásticas, contratilidade e artefatos, é inquestionável que a medida de sua deformação (*strain*) é a que mais reflete a função miocárdica local. Entretanto, este método é ângulo-dependente e apresenta baixa reprodutibilidade na avaliação de DV (ABRAHAM *et al.*, 2007).

O Quadro 5 sintetiza as principais vantagens e limitações dos métodos ecocardiográficos empregados no estudo:

Quadro 5

Principais vantagens e limitações técnicas dos métodos ecocardiográficos empregados para análise da dissincronia ventricular no presente estudo.

MÉTODOS	VANTAGENS	LIMITAÇÕES
Modo M	Não necessita equipamento especial; Fácil execução; Resolução temporal >1000-3000 fps*.	Medidas pouco acuradas em paredes acinéticas; Acesso somente das paredes ântero-septal e infero-lateral.
<i>Tissue Doppler Imaging</i> (TDI)		
Doppler pulsátil	Alta resolução temporal; Não necessita equipamento especial;	Não permite amostras simultâneas em segmentos múltiplos; Requer várias imagens para mapear todo o coração.
Doppler tecidual colorido	Resolução temporal > 100 fps; Analisa múltiplos segmentos a partir uma imagem; Permite processamento de outros parâmetros <i>off-line</i> (<i>strain</i> , <i>strain rate</i>).	Requer equipamento de ponta; Susceptível ao movimento de translação e “ <i>tethering</i> ”.
<i>Tissue Synchronization Imaging</i> (TSI)	Idem TDI colorido; Rapidez na análise das medidas de tempo; A codificação em cores permite avaliação simultânea da gravidade temporal e distribuição espacial dos retardos.	Idem TDI colorido; Dependendo do tempo de ajuste da janela a codificação em cores pode modificar substancialmente.
<i>Strain</i> (derivado do TDI)	Resolução temporal > 200 fps para paredes isoladas e > 100 fps para todos os cortes apicais; Menos afetado pelo movimento de translação e “ <i>tethering</i> ”.	Mais demorado; Alta dependência do ângulo analisado; Requer <i>software</i> específico; Menor reprodutibilidade; Altamente dependente da qualidade da imagem.

(*) fps: *frames* por segundos

Fonte: adaptado de ANDERSON *et al.*,(2008).

2.2.5 Medidas de dissincronia ventricular analisadas no estudo

Diversas medidas ecocardiográficas foram propostas para diagnóstico das dissincronias inter e intraventricular, baseando-se principalmente em técnicas derivadas do Doppler tecidual.

Na ausência de uma Diretriz Brasileira sobre o assunto, foram analisadas, no presente estudo, algumas medidas de DV frequentemente utilizadas nas principais publicações internacionais, e discutidas no último Consenso da Sociedade Americana de Ecocardiografia sobre ressincronização cardíaca (GORCSAN *et al.*, 2008):

2.2.5.1 Medida de dissincronia interventricular (DINTER)

O atraso mecânico interventricular representa o tempo decorrido entre a ejeção dos dois ventrículos. A medida utilizada para sua análise é a **diferença entre os períodos pré-ejetivos do VE e VD (DifTPEVE-VD)**. Corresponde à diferença entre as medidas do intervalo de tempo entre o início do QRS e o início da ejeção aórtica e pulmonar, utilizando-se o Doppler pulsátil. Considera-se alterada medida > 40 ms, que significa dois desvios-padrão (DP) acima da média dos controles normais (BAX *et al.*, 2004a).

Embora seja uma medida de boa reprodutibilidade e fácil execução nos equipamentos utilizados de rotina, não deve ser utilizada isoladamente na avaliação de DV. No estudo de BAX *et al.* (2005), este índice não foi considerado um preditor específico de resposta à TRC.

Trabalhos recentes, entre eles o estudo PROSPECT (*Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy*), multicêntrico, prospectivo, com 498 pacientes, realizado de março de 2004 a dezembro de 2005, avaliou as principais medidas ecocardiográficas de dissincronia e seu potencial em prever resposta à TRC. Este estudo demonstrou ser fácil e reproduzível a obtenção das medidas dos tempos pré-ejetivos do VE e VD ao Doppler pulsátil e, conseqüentemente, da DifTPEVE-VD (CHUNG *et al.*, 2008).

Uma das críticas ao seu método de aquisição é que as medidas não são realizadas simultaneamente. Além disso, sua utilidade preditiva é duvidosa, pois múltiplos fatores podem influenciar a ejeção ventricular, incluindo alterações da pré e pós-carga. O prolongamento do tempo pré-ejetivo do VD (TPEVD) por exemplo, presente na hipertensão pulmonar ou na disfunção do VD, reduz a acurácia do procedimento. A identificação precisa do início do QRS também pode ser dificultada, dependendo da sua morfologia e qualidade do traçado eletrocardiográfico (GORCSAN, 2008).

2.2.5.2 Medidas de dissincronia intraventricular (DINTRA)

São consideradas as medidas mais importantes indicativas do atraso eletromecânico e podem ser avaliadas por diversas técnicas.

Utilizando-se o ecocardiograma convencional, é possível analisar o **atraso de contração entre o septo interventricular e a parede posterior ao modo M (Retardo SIVPP)**. Esta medida baseia-se na mensuração do tempo entre o deslocamento máximo do septo interventricular e da parede posterior

ao modo M, através do corte paraesternal longo ou curto, com transdutor ao nível do músculo papilar.

PITZALIS *et al.* (2002 e 2005) definiram em dois estudos envolvendo pacientes submetidos à TRC sem miocardiopatia isquêmica, que atrasos ≥ 130 ms entre esses dois segmentos miocárdicos, indicariam DINTRA. Segundo os autores, a medida apresentou sensibilidade de 100% e especificidade de 63% em prever melhora clínica e remodelamento reverso do ventrículo esquerdo, definido como a redução $\geq 15\%$ no índice do volume sistólico final. Entretanto, estudos posteriores envolvendo maior número de pacientes, demonstraram que este índice não era um bom preditor de resposta à TRC, em parte por suas limitações técnicas (DÍAZ-INFANTE *et al.*, 2007).

Segundo GORCSAN (2008), as principais limitações técnicas referentes a aquisição deste índice são:

- O fato de a análise ser unidimensional e do movimento septal ser complexo, podendo ser tanto ativo quanto passivo;
- Comparar somente os segmentos basais;
- Negligenciar o atraso de contração da parede lateral observado com maior frequência;
- A produção de artefatos ao se comparar segmentos em diferentes posições longitudinais;
- Medidas pouco acuradas, especialmente em indivíduos isquêmicos, devido a pouca nitidez das excursões endocárdicas máximas do septo e/ou da parede posterior;

- Reprodutibilidade insatisfatória (MARCUS *et al.* 2005) e alto grau de variabilidade das medidas (CHUNG *et al.*, 2008).

É consenso que a medida do retardo SIVPP não deve ser utilizada isoladamente para a análise de DV, mas associada a outros índices obtidos por diferentes técnicas ecocardiográficas, como as que utilizam o DT. Somado a isso, sua utilidade em pacientes isquêmicos ainda não foi demonstrada (GORCSAN *et al.*, 2008).

Outra medida indicativa de DINTRA, já referida anteriormente, obtida através do Doppler pulsátil ao ecocardiograma convencional, é o **tempo pré-ejetivo do VE ou aórtico (TPEVE)**, utilizado como variável isolada. Este índice resulta da medida do intervalo de tempo entre o início do QRS e o início da onda sistólica de ejeção aórtica. Representa a complexa interação entre a contração ventricular, a pré e pós-carga e considera-se alterado valor ≥ 140 ms (CLELAND *et al.*, 2001). Suas vantagens e limitações são as mesmas citadas anteriormente, quando se descreveu o índice da DifTPEVE-VD.

Esta foi uma das medidas de DV inicialmente avaliada nos trabalhos de resincronização cardíaca, como no estudo CARE-HF (*Cardiac Resynchronization in Heart Failure*), e considerada pelos autores como de fácil execução e boa reprodutibilidade. Esse estudo multicêntrico foi delineado para testar a hipótese de que a TRC isolada melhorava a sobrevida na IC. Foram avaliados 813 pacientes com IC classe III ou IV da NYHA, QRS ≥ 120 ms e FEVE $\leq 35\%$. Para intervalos de QRS superiores a 150 ms, a análise ecocardiográfica não foi realizada, já que, nesta condição, a comunidade

científica admite como muito provável a presença de dissincronia. Para intervalos de QRS entre 120 a 149 ms, critérios adicionais de dissincronia ao ecocardiograma foram necessários, com a presença de pelo menos duas das seguintes medidas: o TPEVE (≥ 140 ms), a DifTPEVE-VD (>40 ms) ou o retardo de contração da parede póstero-lateral do VE ao modo M ou ao Doppler tecidual para inclusão no estudo. Ao contrário dos ensaios anteriores, o estudo teve amostra suficientemente grande e duração média de 29 meses, que permitiram avaliar o impacto da TRC sobre a mortalidade (CLELAND *et al.*, 2001 e 2005).

A medida do **tempo pré-ejetivo do VD (TPEVD)** foi realizada no estudo somente para o cálculo da DifTPEVE-VD. Corresponde ao intervalo de tempo entre o início do QRS e o início da onda sistólica de ejeção pulmonar, obtido através de técnica idêntica utilizada para o TPEVE. Seu valor como medida isolada ainda não foi definido nos estudos de dissincronia.

Além das medidas descritas acima, mais três índices de DINTRA foram analisados no estudo, utilizando-se a técnica da *Tissue Synchronization Imaging* (TSI) derivada do DT. A técnica permite a análise da DV a partir do registro gráfico do Doppler tecidual codificado em cores (TSI colorida) e das medidas dos picos sistólicos máximos de vários segmentos miocárdicos obtidos classicamente, nos cortes apicais duas câmaras (2C), quatro câmaras (4C) e eixo longo apical. YU *et al.* (2003a) utilizaram essa técnica para investigar 88 indivíduos normais, 67 com ICC e QRS estreito (<120 ms) e 45 com ICC e QRS alargado (>120 ms). Foram analisados 12 segmentos miocárdicos que correspondiam às porções basal e medial das paredes

anterior e inferior (2C), ântero-septal e ínfero-lateral (eixo longo apical) e paredes ântero-lateral e ínfero-septal (4C). Os autores propuseram, então, mais dois índices indicativos de DINTRA, o **desvio-padrão (DP12Seg)** e a **diferença máxima de tempo entre dois segmentos distintos (MaxDif12Seg)**, calculados a partir da análise dos doze segmentos supracitados. Consideram-se alterados valores **> 32,6 ms** para o primeiro índice e para o segundo, valores **> 100 ms**. Utilizando-se essas medidas, a conclusão do estudo foi a ausência de dissincronia nos indivíduos normais, mas sua presença em 73% daqueles com ICC e QRS alargado e em 51% no grupo com ICC e QRS estreito. Valores de DP12Seg **> 32,6 ms** mostraram acurácia em predizer os pacientes que responderiam à TRC com 100% de sensibilidade e especificidade (YU *et al.*, 2003b).

Mais recentemente, o mesmo grupo verificou que esta medida foi a mais forte preditora de remodelamento reverso do miocárdio após ressincronização, quando comparada a outras diferentes medidas de dissincronia (YU *et al.*, 2005). BAX *et al.* (2004b) analisaram, de forma mais simplificada, em ensaio envolvendo 85 pacientes com IC avançada, apenas o **atraso de contração entre o septo interventricular e a parede lateral (Retardo SIVPL)**. Sua análise é efetuada nas porções basais das referidas regiões e considera-se alterada medida **≥ 65 ms**. Os autores observaram que esse índice de dissincronia conferia sensibilidade e especificidade de 80% em predizer melhora clínica, e de 92% para o remodelamento reverso após TRC. Os pacientes que se submeteram à ressincronização baseados nela, apresentaram excelente prognóstico e baixa taxa de eventos adversos (6%),

quando comparados aos ressincronizados sem dissincronia septo-lateral evidente (50% de eventos adversos).

Entretanto, apesar dos inúmeros estudos publicados e das várias técnicas descritas, ainda não se tem um parâmetro ideal para a avaliação de dissincronia ventricular.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

- Avaliar se o peptídeo natriurético tipo B (BNP) identifica a presença de dissincronia ventricular nos portadores de marca-passo uni ou bicamerais, com padrão de ativação ventricular tipo BRE, estáveis clinicamente, sem disfunção importante do ventrículo esquerdo.

3.2 Objetivos Específicos:

- Identificar a presença de dissincronia inter e intraventricular em portadores de marca-passos através do estudo ecocardiográfico convencional e derivado do Doppler tecidual.
- Analisar a relação do peptídeo natriurético tipo B e as medidas de dissincronia ventricular avaliadas ao ecocardiograma.

3.3 Objetivos Secundários:

- Comparar chagásicos e não-chagásicos portadores de marca-passos e os diferentes modos de estimulação, dupla câmara (DDD) e câmara única (VVI).
- Analisar o *strain* e *strain rate* do ventrículo direito.

4 METODOLOGIA

4.1 Considerações gerais

O presente estudo foi realizado no Laboratório de Marca-passo do Hospital das Clínicas da UFMG (HCUFMG) e no Serviço de Ecocardiografia do Hospital Socor (ECOCENTER). Faz parte do projeto de pesquisa intitulado “Programação de marca-passo cardíaco: análise da relação custo-benefício e do impacto sobre a qualidade de vida” (CDS 80568-03, submetido ao edital universal 2003). Trata-se de um estudo transversal observacional, com componente descritivo e analítico, desenvolvido no período de junho de 2007 a março de 2008.

O Laboratório de Marca-passo do HCUFMG funciona desde 1998 e é considerado serviço de referência no Estado de Minas Gerais para implante e acompanhamento de portadores de dispositivos eletrônicos. Contabiliza, atualmente, mais de 3000 pacientes portadores de MP uni e bicamerais, cardiodesfibriladores e resincronizadores cardíacos. Pacientes provenientes de todo o Estado de Minas Gerais, capital e interior, além de alguns outros Estados do país, são acompanhados no serviço.

Dispõe de equipamentos necessários para as avaliações telemétricas de rotina, em particular de programadores específicos dos principais fabricantes dos dispositivos eletrônicos (St. Jude®, Biotronick®, Medtronic®, Guidant®, Telectronics® e Sorin®), cujos *softwares* são atualizados periodicamente pela equipe de suporte técnico de cada empresa.

Além dos programadores, estão disponíveis no setor equipamentos de ressuscitação cardíaca e computadores próprios contendo o programa *Paceart*

Win CPTS 2000 para ambiente operacional Windows®, versão 3.32, que possibilita o armazenamento das informações colhidas durante as avaliações telemétricas.

As principais informações armazenadas durante as avaliações periódicas englobam todo o histórico do implante incluindo suas indicações, intercorrências, modelos de geradores e eletrodos, além de dados clínicos gerais, parâmetros da programação e registros telemétricos e eletrocardiográficos.

A cada avaliação, são armazenados três registros eletrocardiográficos referentes ao ritmo basal, ao modo assíncrono obtido após sobreposição do gerador por um ímã e, por último, registro referente a possíveis interferências por miopotenciais, obtido no momento da execução de exercícios isométricos. A avaliação telemétrica fornece inúmeras informações sobre o dispositivo eletrônico. Dentre as principais, registram-se os parâmetros da programação, histograma de eventos e das variações do intervalo atrioventricular e frequência cardíaca, alertas de eventos ocorridos no período, além de eletrogramas intracavitários (EGM), que auxiliam na identificação de possíveis arritmias.

4.2 Considerações Éticas

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Câmara Departamental de Clínica Médica, Diretoria de Ensino e Pesquisa (DEPE) da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo serviço de ecografia do Hospital Socor

(ECOCENTER) em 23/05/2007 e finalmente, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais em 13/06/2007, sob o número 0241.0.203.000-07 (Anexos).

Foram respeitadas as recomendações atuais da Organização Mundial de Saúde, Declaração de Helsinque de 1975 e as resoluções do Conselho Nacional de Saúde, em especial a Resolução 196/96 sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, visando salvaguardar os direitos e o bem estar dos indivíduos envolvidos no estudo. Todos os pacientes selecionados foram esclarecidos sobre o estudo e incluídos somente aqueles que compreenderam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos).

Os riscos potenciais decorrentes dos exames propostos foram considerados mínimos, uma vez que o único procedimento invasivo, a que os indivíduos se submeteram, foi a coleta de amostras de sangue venoso para a dosagem do BNP. Os possíveis riscos incluíam pequeno desconforto, sangramento leve e/ou manchas no local da punção e, em casos muito raros, desmaios ou infecções. A coleta de sangue foi realizada por técnica bem treinada, o que diminuiu as chances de complicações e impediu que qualquer evento significativo ocorresse durante o procedimento.

Os demais exames clínicos e cardiológicos propostos não representaram riscos adicionais para os indivíduos estudados. Foram realizados por profissionais experientes, conhecedores do projeto, pertencentes ao corpo clínico das instituições envolvidas e que se comprometeram a preservar a privacidade, confidencialidade dos dados, conforto e bem estar dos sujeitos envolvidos.

Os resultados dos exames, além de suas repercussões e conseqüências clínicas, foram detalhados aos indivíduos incluídos no estudo e ficaram à disposição dos mesmos e de seus médicos assistentes. Quando alterações significativas eram identificadas durante a realização dos exames, em especial nas avaliações ecocardiográficas, relatório preliminar com os resultados relevantes era prontamente elaborado e enviado aos médicos assistentes.

4.3 Seleção dos indivíduos

Os pacientes foram selecionados consecutivamente durante suas avaliações de rotina no Laboratório de Marca-passo do HCUFG. Inicialmente foram avaliados critérios como: faixa etária, padrão de estimulação ventricular no ECG de superfície, grau de dependência do MP, modo e tempo de estimulação, além de aspectos relevantes da história clínica.

A amostra englobou homens e mulheres com idade entre 18 e 75 anos, portadores de MP uni ou bicamerais, acompanhados regularmente no serviço, dependentes da estimulação cardíaca artificial e com padrão de ativação ventricular tipo BRE no ECG de superfície.

Foram considerados dependentes do MP pacientes com 80% ou mais de batimentos estimulados no ventrículo (PV% - *ventricular pace*), dado obtido no histograma de eventos, durante as avaliações telemétricas de rotina.

As doenças pré-existentes e os medicamentos em uso foram identificados, além de dados da história e exame clínicos que permitiram

selecionar indivíduos em classe funcional I e II segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA).

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida como história clínica de hipertensão e valores de pressão arterial sistólica (PAS) > que 140 mmHg ou de pressão arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg. Foram incluídos somente hipertensos controlados ou normotensos.

Diabetes mellitus foi definido como história clínica de diabetes e uso regular de hipoglicemiantes orais e/ou insulina. Foram incluídos somente pacientes diabéticos com níveis glicêmicos controlados.

A doença de Chagas foi identificada pela presença de pelo menos dois exames sorológicos distintos positivos (ELISA, hemaglutinação indireta ou imunofluorescência indireta) e história epidemiológica relevante. A maioria dos pacientes chagásicos envolvidos no estudo também faz controles clínicos periódicos no ambulatório do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias – Orestes Diniz (CTR/DIP), vinculado ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas (UFMG).

Avaliou-se a função renal, através da dosagem de creatinina solicitada pelos médicos assistentes para o seguimento clínico/cardiológico de rotina.

Foram considerados critérios de inclusão:

- Idade entre 18 e 75 anos;
- Portadores de MP definitivo uni ou bicamerais, dependentes da estimulação cardíaca artificial e com padrão de ativação ventricular tipo BRE (eletrodo ventricular implantado no ápice do VD);

- Pacientes em classe funcional I e II da NYHA com fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma $\geq 35\%$, medida pelo método de Simpson;
- Consentimento aos termos do estudo.

Foram considerados critérios de exclusão:

- Síndromes coronarianas agudas;
- Valvulopatias graves;
- Fibrilação atrial;
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada;
- Doenças pulmonares ou renais graves;
- Gravidez;
- Cirurgias cardíacas recentes (menos de quatro semanas);
- Sinais e sintomas de IC de qualquer etiologia;
- Outras doenças sistêmicas significativas;
- Recusa em participar do estudo ou impossibilidade de realizar os exames propostos.

Os prováveis candidatos realizavam inicialmente a avaliação clínica e telemétrica no Laboratório de Marca-passo do HCUFMG. Posteriormente, submetiam-se ao estudo ecocardiográfico e coleta de sangue no ECOCENTER – Hospital Socor. Caso o estudo ecocardiográfico evidenciasse qualquer achado que preenchesse os critérios de exclusão, o paciente não era incluído na pesquisa.

Todos os dados foram coletados em formulários especialmente criados para o estudo (Apêndices) e posteriormente, transferidos para o banco de dados do programa estatístico utilizado.

4.4 Procedimentos específicos

4.4.1 Estudo ecocardiográfico

Os indivíduos foram submetidos ao ecodopplercardiograma transtorácico no Hospital Socor - ECOCENTER por profissional experiente que desconhecia os dados clínicos e os valores de BNP dosados.

Foi utilizado o aparelho de ultra-som, Vivid 7 (*General Eletric Company Healthcare*), equipado com um transdutor eletrônico de frequência variável de 4 a 12 MHz de alta resolução.

O protocolo do estudo ecocardiográfico constou da obtenção de imagens uni e bidimensionais, com Doppler pulsado e contínuo guiado por mapeamento de fluxo em cores, além do Doppler tecidual. Foi registrada simultaneamente uma derivação eletrocardiográfica.

A mensuração ao modo M de variáveis convencionais relativas às câmaras cardíacas, espessura miocárdica e fração de ejeção foi obtida conforme técnica estabelecida pela Sociedade Americana de Ecocardiografia, (SHAN *et al.*, 1978). Os volumes sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção foram calculados pelo método de Simpson, no estudo bidimensional. Foram incluídos somente pacientes com FE \geq 35%.

Analisaram-se, também, alguns parâmetros para avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, ao modo bidimensional, incluindo medidas do Doppler tecidual, além da pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP) e da velocidade máxima da insuficiência tricúspide (VmaxIT).

O ventrículo direito foi avaliado por várias técnicas, incluindo medidas do diâmetro diastólico ao modo M, fração de ejeção pelo método de Simpson, área na diástole, análise qualitativa de sua contratilidade, grau de dilatação em relação ao ventrículo esquerdo, índice de Tei, variáveis do Doppler tecidual, *strain* e *strain rate*.

A dissincronia ventricular foi analisada através de medidas obtidas aos modos M e bidimensional com Doppler pulsátil, além de técnica derivada do Doppler tecidual, a *Tissue Synchronization Imaging* (TSI). Considerações técnicas sobre cada método, suas vantagens e limitações foram discutidas anteriormente no capítulo 2.

MEDIDAS DE DISSINCRONIA VENTRICULAR ANALISADAS NO ESTUDO

As técnicas empregadas para a aquisição das medidas de dissincronia avaliadas no estudo, respeitaram rigorosamente as recomendações do atual Consenso da Sociedade Americana de Ecocardiografia (GORCSAN *et al.*, 2008). Utilizando-se técnicas ecocardiográficas distintas, foram realizadas no estudo as seguintes medidas para avaliação da DV:

DISSINCRONIA INTERVENTRICULAR (DINTER):

1. **Diferença entre os tempos pré-ejetivos do VE e VD (DifTPEVE-VD):**
corresponde à diferença entre os períodos pré-ejetivos aórtico e pulmonar. Para o seu cálculo, foram medidos os intervalos de tempo entre o início do QRS e o início das ondas sistólicas de ejeção aórtica e pulmonar, através do Doppler pulsátil (Fig. 6).

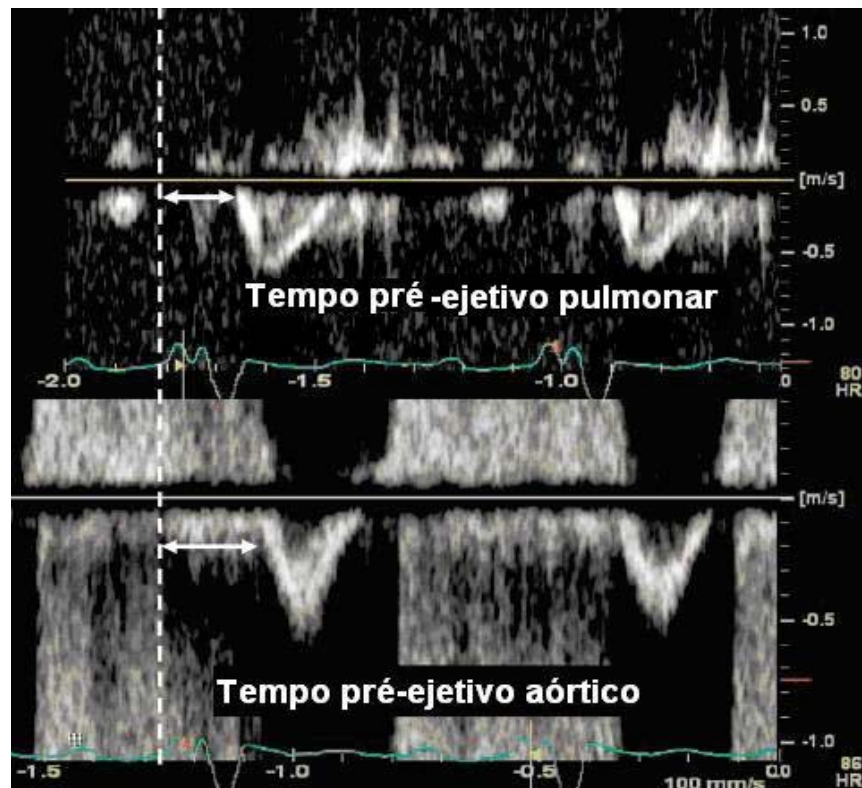


Figura 6 – Diferença entre as medidas dos períodos pré-ejetivos aórtico (VE) e pulmonar (VD) através do Doppler pulsátil. Representa índice de dissincronia interventricular.

Fonte: GORCSAN *et al.* 2008.

DISSINCRONIA INTRAVENTRICULAR (DINTRA):

1. **Atraso de contração entre o septo interventricular e a parede posterior ao modo M (Retardo SIVPP):** mediu-se o intervalo de tempo entre o deslocamento máximo do septo interventricular e da parede posterior do VE ao modo M, utilizando-se o corte paraesternal longo, com transdutor ao nível do músculo papilar e velocidade de varredura de 100 mm/s (Fig. 7).

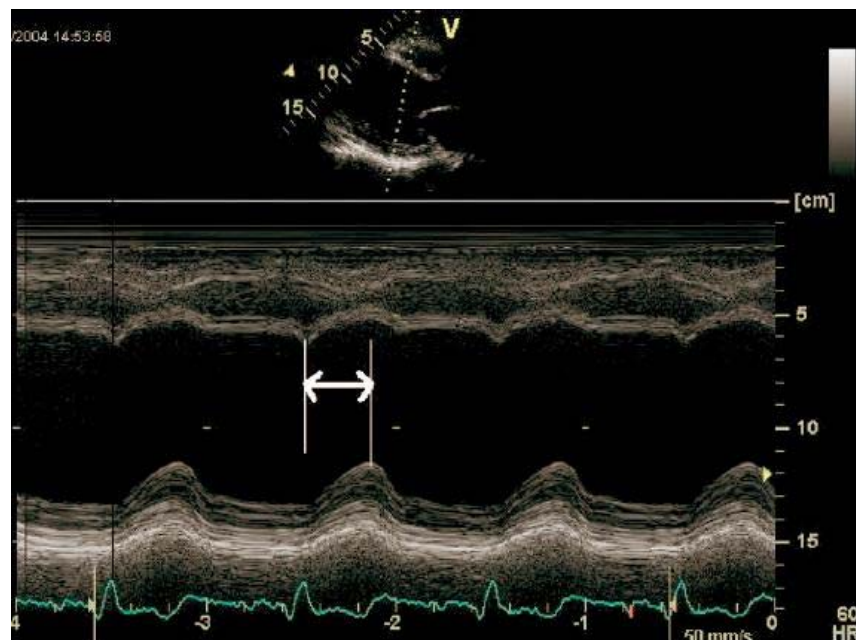


Figura 7 - Medida do atraso de contração entre o septo interventricular e a parede posterior (retardo SIVPP) do VE ao modo M, corte paraesternal longo. SIVPP = intervalo entre os dois picos de contração (seta).

Fonte: Díaz-Infante *et al.* (2007).

2. **Tempo pré-ejetivo do VE ou aórtico (TPEVE):** para sua aquisição mediu-se o intervalo de tempo entre o início do QRS e o início da onda sistólica de ejeção aórtica, utilizando-se o Doppler pulsátil (Fig. 8).

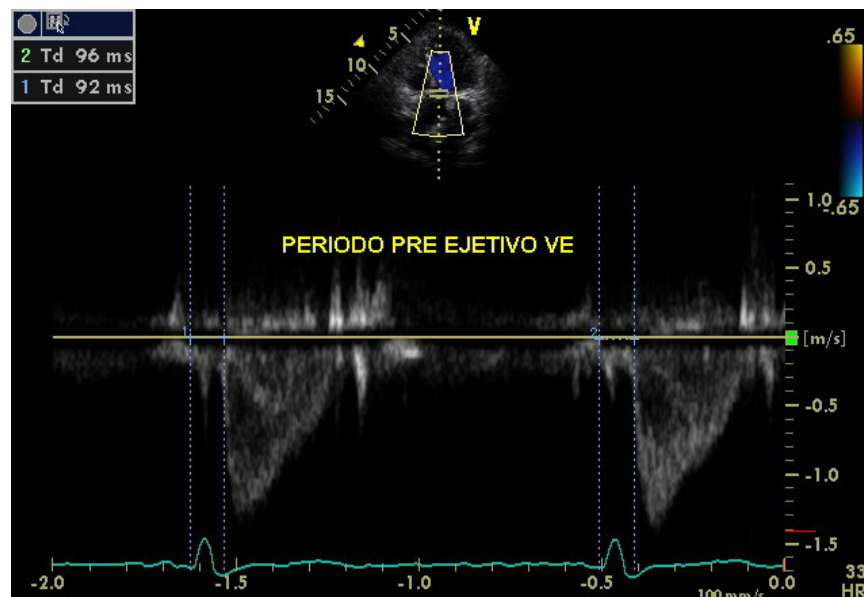


Figura 8 - Medida do tempo pré-ejetivo do ventrículo esquerdo (TPEVE) obtida através do Doppler pulsátil ao nível do fluxo de saída da valva aórtica.

A medida do tempo pré-ejetivo do VD foi realizada, no presente estudo, para o cálculo da DifTPEVE-VD. Corresponde ao intervalo de tempo entre o início do QRS e o início da onda sistólica de ejeção pulmonar obtido através do Doppler pulsátil. Seu valor como medida isolada de dissincronia ainda não foi definido na literatura (Fig. 9).

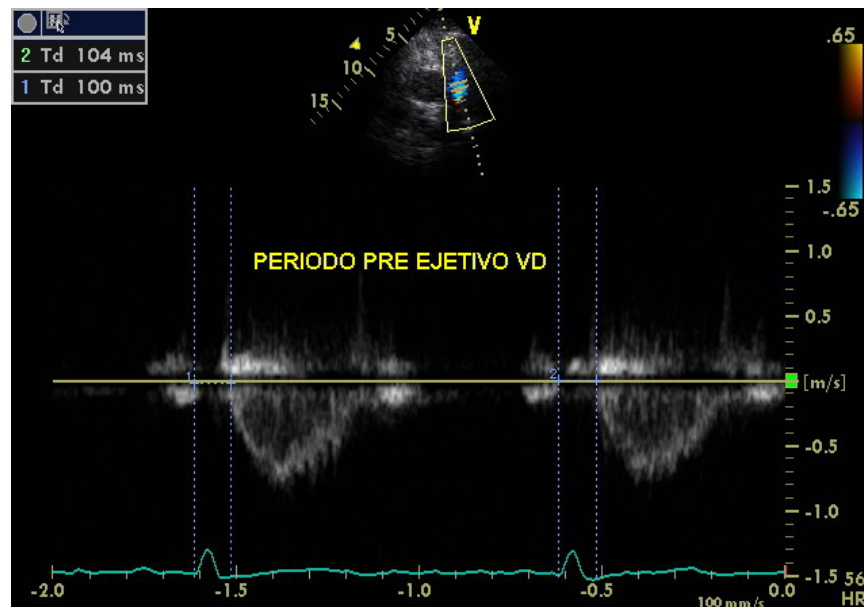


Figura 9 - Medida do tempo pré-ejetivo do ventrículo direito (TPEVD) obtida através do Doppler pulsátil ao nível do fluxo de saída da valva pulmonar

Através da *Tissue Synchronization Imaging* (TSI) mais três medidas de DINTRA foram analisadas, baseadas nos doze segmentos miocárdicos propostos por YU *et al.* (2003a e 2003b). Inicialmente, as imagens do Doppler tecidual codificadas em cores, segundo as velocidades de contração de cada segmento miocárdico, foram armazenadas e analisadas posteriormente (“*off line*”). A partir deste registro gráfico colorido, mensurou-se o tempo dos picos sistólicos máximos de cada segmento, incluídos dentro do intervalo ejetivo do VE previamente demarcado através do Doppler pulsátil. O intervalo ejetivo corresponde ao período de tempo entre a abertura (AVO) e o fechamento (AVC) da valva aórtica (Fig.10).

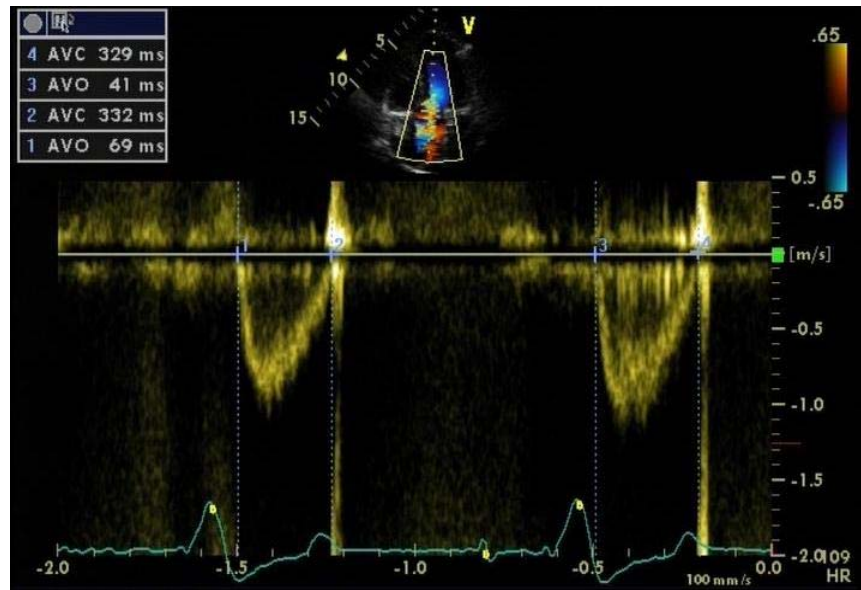


Figura 10 – Exame do paciente nº 24. Determinação do intervalo ejetivo do ventrículo esquerdo através do Doppler pulsátil. AVO: abertura da valva aórtica; AVC: fechamento da valva aórtica.

Analisou-se, portanto, as porções basais (ao nível do anel valvar mitral) e mediais, de vários segmentos miocárdicos, em seus eixos longitudinais e cortes apicais 2C (paredes anterior e inferior), 3C ou eixo longo apical (paredes ântero-septal e ínfero-lateral) e 4C (paredes ântero-lateral e ínfero-septal) (Fig. 11). Assim, o tempo entre a abertura da valva aórtica até o pico sistólico (onda S) foi obtido em 12 segmentos, calculando-se o desvio padrão e a diferença máxima de tempo entre dois segmentos distintos.



Figura 11 – Imagens esquemáticas dos cortes ecocardiográficos avaliados com a técnica da *Tissue Synchronization Imaging* - 2C (duas câmaras), eixo longo apical e 4C (quatro câmaras). Em destaque, os 12 segmentos miocárdicos analisados no estudo e suas respectivas porções basais (vermelho e amarelo) e mediais (verde e azul) (vide texto).

Fonte: adaptado de Feigenbaum *et al.*, 2007.

As figuras 12 e 13 ilustram o que foi dito anteriormente. São imagens obtidas a partir da técnica da TSI que revelam sincronismo da contração cardíaca, representado pela coloração verde homogeneamente distribuída por todo o miocárdio (Fig. 12).

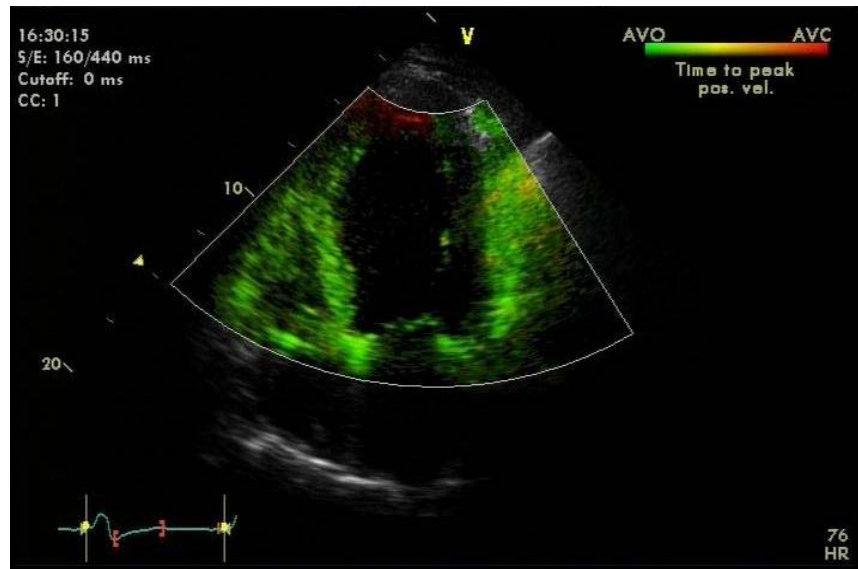


Figura 12 - Exame do paciente nº 55. Técnica da *Tissue Synchronization Imaging* (TSI) colorida mostrando sincronismo de contração ventricular (em verde) no corte apical 4C.

Em confirmação a esses achados, observa-se concordância entre os picos sistólicos máximos medidos dentro do intervalo ejetivo do VE, sinalizando ausência de atraso contrátil significativo entre os segmentos avaliados (Fig. 13).

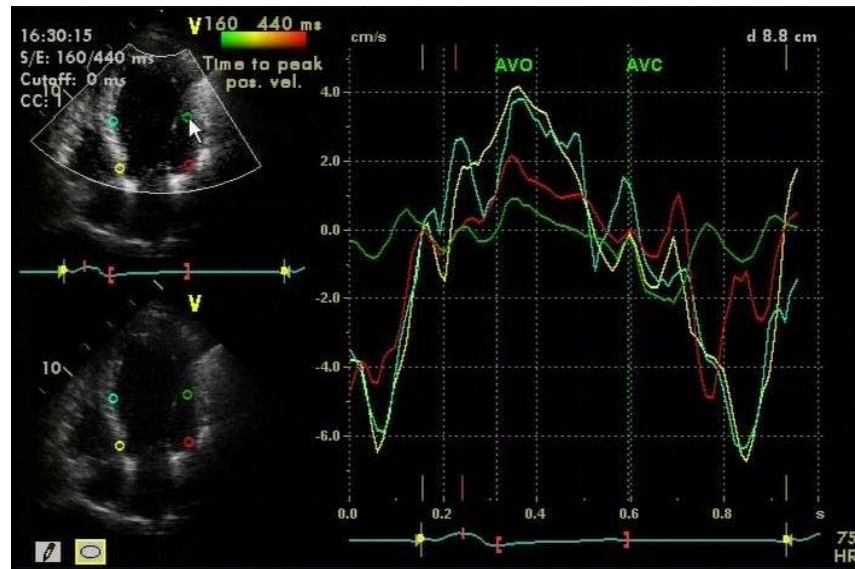


Figura 13 - Exame do paciente nº 55. Técnica da TSI mostrando sincronismo de contração através das curvas dos picos sistólicos máximos obtidos nas porções basal e medial das paredes ínfero-septal e ântero-lateral, corte apical 4C. AVO: abertura da valva aórtica; AVC: fechamento da valva aórtica.

Por outro lado, as figuras 14, 15, 16 e 17 ilustram alterações dissincrônicas registradas através da técnica da TSI. Observa-se amplo espectro de cores nas imagens do Doppler tecidual, que varia do amarelo ao vermelho, indicando retardo de contração desses segmentos miocárdicos. A medida dos picos sistólicos máximos correspondentes a cada um desses segmentos dentro do intervalo ejetivo do VE revelam o grau de dissincronia.

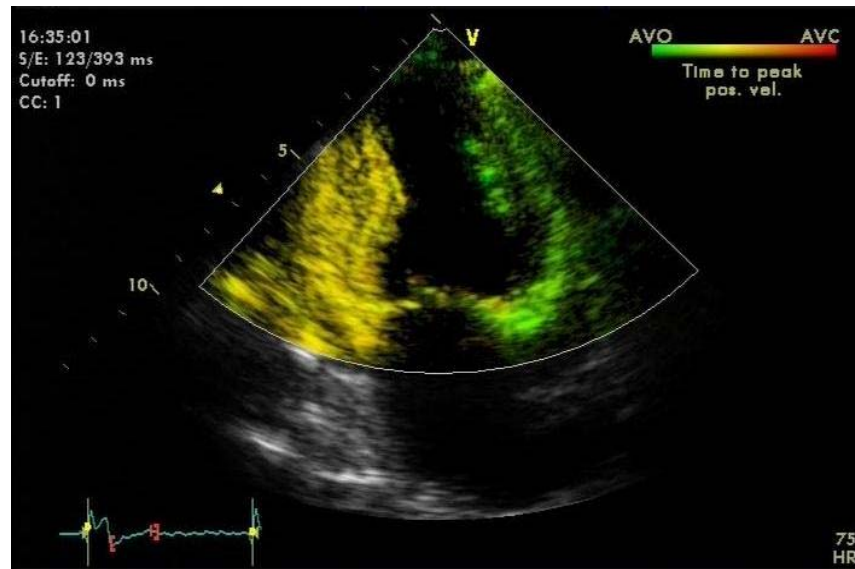


Figura 14 - Exame do paciente nº 39. Técnica da TSI colorida mostrando dissincronia da contração ventricular (amarelo) da parede inferior em relação à anterior, no corte apical 2C.

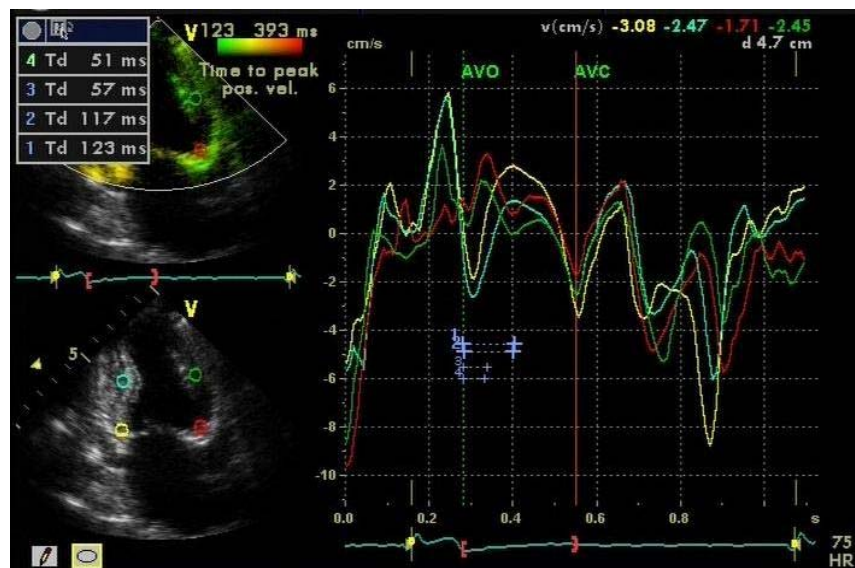


Figura 15 - Exame do paciente nº 39. Técnica da TSI mostrando dissincronia entre as porções basal e medial das paredes anterior e inferior, analisadas no corte apical 2C. AVO: abertura da valva aórtica; AVC: fechamento da valva aórtica.

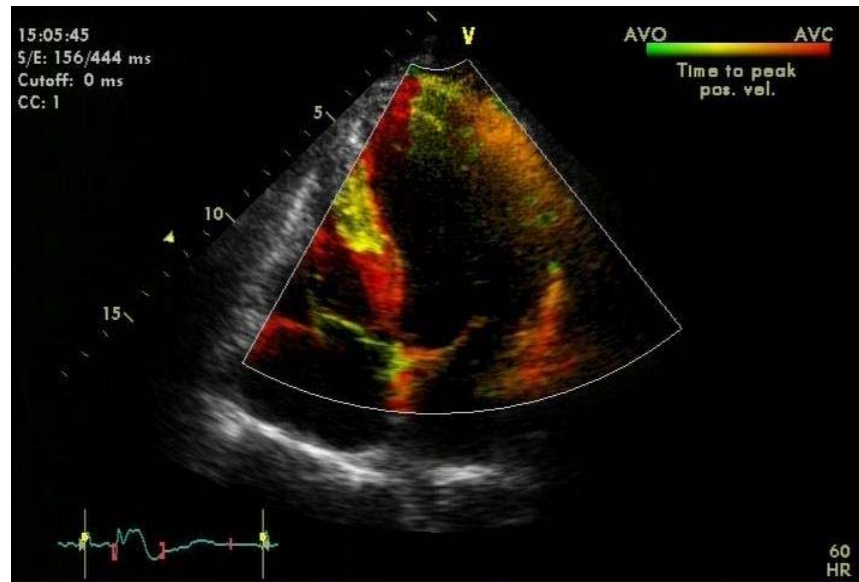


Figura 16 - Exame do paciente nº 32. Técnica da TSI colorida mostrando dissincronia difusa e heterogênea em vários segmentos miocárdicos, no corte apical 4C.

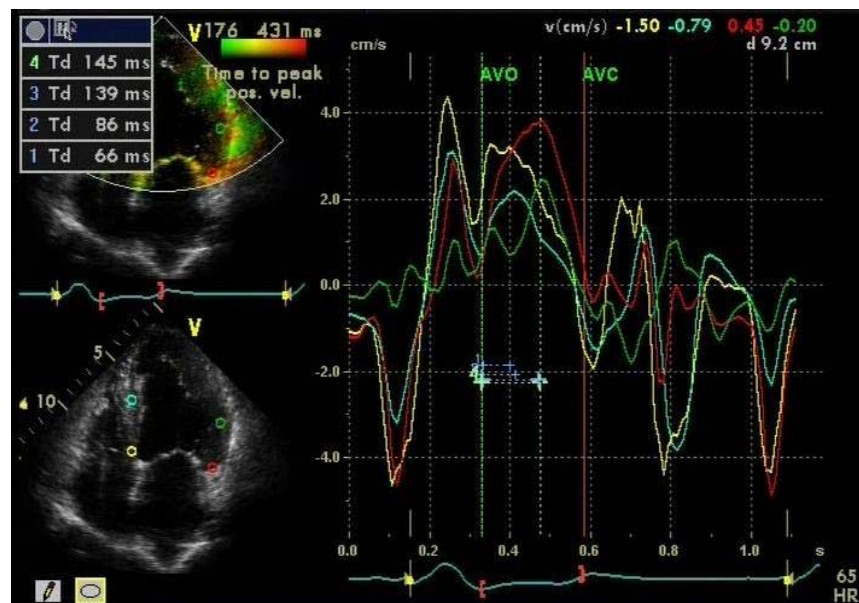


Figura 17 - Exame do paciente nº 48. Técnica da TSI mostrando dissincronia entre as porções basal e medial das paredes ínfero-septal e ântero-lateral, analisadas no corte apical 4C. AVO: abertura da valva aórtica; AVC: fechamento da valva aórtica.

3. **Máxima diferença de tempo entre dois segmentos distintos (MaxDif12Seg):** utilizando-se o programa estatístico empregado no estudo, calculou-se a diferença entre o maior e menor valor dos 12 segmentos miocárdicos medidos para cada paciente, através da técnica da TSI.

4. **Desvio-padrão das medidas dos 12 segmentos (DP12Seg):** utilizando-se o mesmo programa estatístico, procedeu-se à análise do desvio padrão dos 12 segmentos supracitados.

5. **Atraso de contração entre o septo interventricular e parede lateral (Retardo SIVPL):** para cada paciente envolvido no estudo, avaliou-se como medida isolada através da técnica da TSI, o tempo de atraso da contração entre o septo interventricular e a parede lateral, medindo-se dentro do intervalo ejetivo, as velocidades dos picos sistólicos máximos das referidas paredes, em suas porções basais.

Em síntese, as medidas de dissincronia inter e intraventricular incluídas no estudo foram analisadas considerando-se as técnicas descritas anteriormente e seus respectivos pontos de corte, segundo a literatura atual (GORCSAN *et al.*, 2008) :

1. **DifTPEVE-VD**: diferença entre os tempos pré-ejetivos do VE (aórtico) e VD (pulmonar) obtidos através do Doppler pulsátil (ponto de corte ≥ 40 ms);
2. **Retardo SIVPP**: atraso de contração entre o septo interventricular e a parede posterior ao modo M (ponto de corte: ≥ 130 ms);
3. **TPEVE**: medida do tempo pré-ejetivo aórtico ao Doppler pulsátil (ponto de corte: ≥ 140 ms);
4. **MaxDif12seg**: máxima diferença de tempo entre dois segmentos distintos obtidos com a técnica da TSI (ponto de corte: >100 ms);
5. **DP12seg**: análise do desvio padrão dos 12 segmentos supracitados (ponto de corte $> 32,6$ ms);
6. **Retardo SIVPL**: atraso de contração entre o septo interventricular e a parede lateral obtida também pela TSI (ponto de corte: ≥ 65 ms);

Como objetivo secundário, o ventrículo direito foi avaliado através de vários parâmetros ao ecocardiograma convencional e ao Doppler tecidual, além do *Strain* e *Strain rate*. Conforme dito no capítulo 2, essas variáveis determinam a velocidade de deslocamento entre dois pontos adjacentes do miocárdio. Foi utilizada a via de acesso apical para obtenção das curvas espectrais conforme ilustrado nas figuras 18, 19 e 20. Durante a sístole, observa-se encurtamento da fibra e surgimento de curva espectral negativa, representando a aproximação entre os dois pontos. O contrário é observado na diástole; o alongamento da fibra miocárdica determina uma curva positiva, indicando afastamento entre os pontos.

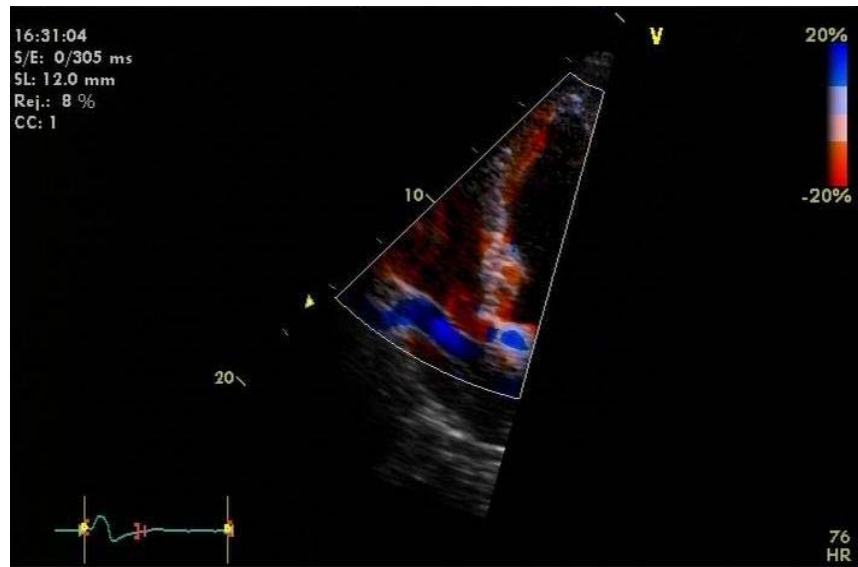


Figura 18 – Exame do paciente nº 55. Avaliação qualitativa da dissincronia ventricular através do *strain* do ventrículo direito, no registro colorido do Doppler tecidual.

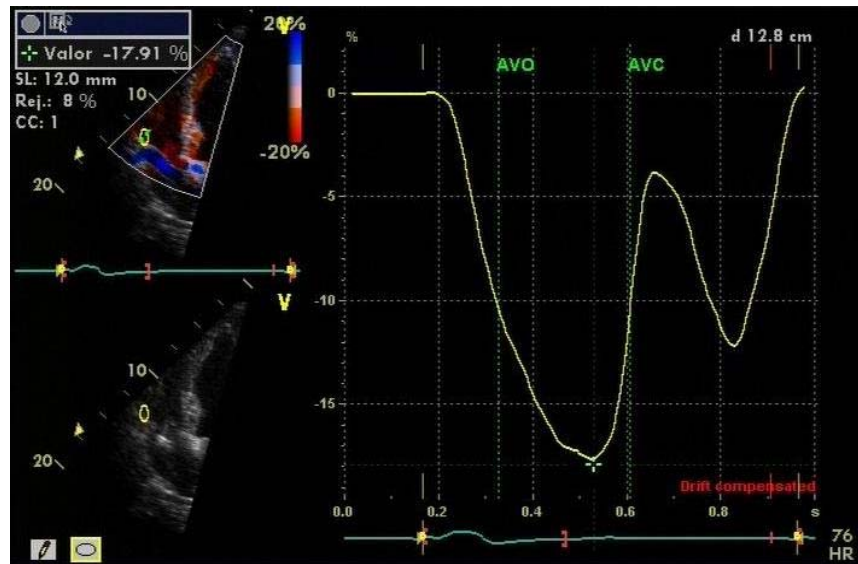


Figura 19 – Exame do paciente nº 55. Avaliação quantitativa da dissincronia ventricular através da curva de *strain* do ventrículo direito. A ordenada mostra o grau de deformidade (%) e a abscissa sua duração (s).

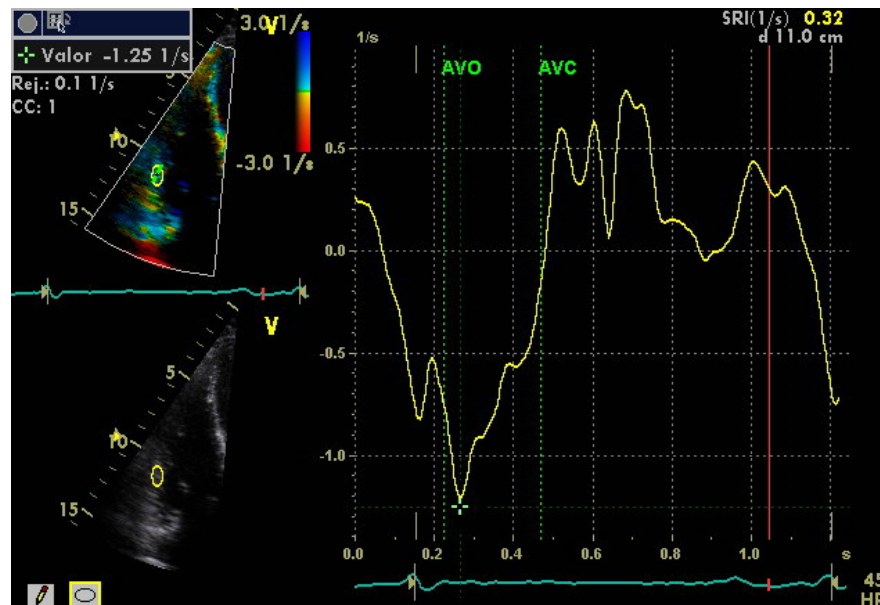


Figura 20 - Curva espectral do *strain rate* do ventrículo direito com onda negativa (contração na sístole) e ondas positivas (diástole).

4.4.2 Dosagem do BNP

Amostras de sangue venoso (5 ml) para a dosagem de BNP foram colhidas de preferência em veia antecubital, por técnica capacitada e experiente, aproveitando-se o período de repouso médio de 30 minutos em posição supina para o estudo ecocardiográfico.

Imediatamente antes da coleta, foram medidos os níveis de pressão arterial e a frequência cardíaca. Os medicamentos não foram suspensos antes da coleta do sangue.

O sangue foi colhido em tubos plásticos contendo EDTA (1mg/ml de sangue), mantido em temperatura ambiente e processado através dos kits do *Triage® BNP test* (Biosite® Inc., San Diego, USA). Assim que a amostra de

sangue total era coletada, iniciava-se imediatamente o ensaio, respeitando-se as instruções de uso e calibração do analisador específico recomendadas pelo fabricante.

O ensaio, com duração aproximada de 15 minutos, consistia na adição de 250µl do sangue total a uma tira do teste contendo anticorpos anti-BNP mono e policlonais, marcados com um pigmento fluorescente, estabilizados em fase sólida. A tira, por sua vez, era introduzida no analisador específico, o Triage® Meter, que procedia automaticamente sua leitura. Os valores de referência do ensaio já foram descritos no capítulo 2. Definiu-se o ponto de corte de 60 pg/mL para os níveis de BNP no presente estudo, baseando-se este valor em trabalhos anteriores envolvendo chagásicos com função de VE preservada (RIBEIRO *et al.*, 2002 e 2006).

4.5 Definição das variáveis

- Variável dependente ou resposta: logaritmo neperiano do peptídeo natriurético tipo B (BNPLn).
- Variáveis independentes ou regressoras: variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas, especialmente as medidas de DINTER (diferença entre os períodos pré-ejetivos do VE e VD) e medidas de DINTRA (atraso de contração septo-posterior ao modo M, desvio padrão e máxima diferença dos 12 segmentos, atraso de contração septo-lateral e tempo pré-ejetivo do VE).

4.6 Cálculo do tamanho da amostra

Realizou-se o cálculo amostral considerando-se clinicamente relevante a presença de coeficiente de correlação de Pearson $\geq 0,3$ entre a variável dependente, o logaritmo neperiano do BNP, e as variáveis independentes, entre elas, medidas de DINTER e DINTRA avaliadas ao modo M, Doppler convencional e tecidual. Para erro alfa de 0,05 e potência de 0,80, teste bicaudal, obteve-se amostra calculada de 85 pacientes (MACHIN *et al.*, 1997).

4.7 Análise Estatística

Os dados foram analisados utilizando-se o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 15.0 para ambiente operacional *Windows*®. Variáveis contínuas foram descritas pela média e desvio-padrão, mediana e intervalo interquartil, dependendo da distribuição dos dados ser normal ou não, e variáveis categóricas por frequência (número absoluto e proporções).

Variáveis de distribuição não normal, obtidas pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, sofreram transformações matemáticas para permitir análise posterior. Coeficientes de Pearson ou Spearman foram utilizados para mensurar a correlação entre a variável dependente, BNPLn, e as variáveis regressoras, dependendo da distribuição ser normal ou não.

As comparações entre os grupos (chagásicos e não-chagásicos; modo de estimulação DDD e VVI) foram feitas pelo teste exato de Fisher ou Qui-

quadrado, *t* de Student e de Wilcoxon, de acordo com o tipo de variável e sua distribuição.

Com o intuito de se obter o melhor modelo de regressão, análise de regressão linear múltipla foi delineada para testar a relação entre o BNPLn e variáveis independentes como a FEVE, idade e medidas ecocardiográficas de dissincronia inter e intraventricular. O nível de significância estatística foi definido para valores de *p* menores que 0,05.

4.8 Pesquisa e normalização bibliográfica

A busca eletrônica foi realizada sem restrição de idiomas ou datas, utilizando-se a página eletrônica do PubMed (*National Library of Medicine, Washington DC*; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e as seguintes bases de dados: LILACS, BIREME/PAHO/WHO – Virtual Health Library (*database MEDLINE 1997-2008*), Cochrane library e SciELO.

As principais palavras chaves utilizadas na busca eletrônica foram: peptídeo natriurético tipo B, BNP, marca-passo, dissincronia ventricular, Doppler tecidual, terapia de ressincronização cardíaca e doença de Chagas.

A normalização bibliográfica foi realizada de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para publicações técnico-científicas (FRANÇA; VASCONCELLOS, 2004).

5 RESULTADOS

Inicialmente, foram selecionadas 90 pacientes acompanhados regularmente no Laboratório de Marca-passo do HCUFGM que preenchiam os requisitos clínicos, eletrocardiográficos e telemétricos definidos para o estudo. Após a realização do ecocardiograma, cinco pacientes ainda foram excluídos por apresentarem alterações, especialmente da FEVE, que não preenchiam os critérios de inclusão preestabelecidos.

5.1 Características da população estudada

5.1.1 Dados clínicos e demográficos

Dos 85 pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade para o estudo, 46 (54%) eram do sexo feminino e 39 (46%) do sexo masculino.

A idade média da população estudada foi de $58,5 \pm 12,6$ anos (18 a 75 anos), com média de 59,2 anos para as mulheres e 57,7 anos para os homens.

Considerando-se as condições clínicas associadas, 48 (57%) eram chagásicos, 53 (62%) hipertensos controlados, 3 (3,5%) diabéticos controlados e 3 (3,5%) tinham história de evento coronariano prévio. Alguns pacientes apresentavam concomitância das condições clínicas supracitadas.

Foram selecionados pacientes clinicamente compensados, sendo que 67 (79%) apresentavam-se em classe funcional I da NYHA.

As médias da frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica, obtidas imediatamente antes da coleta do BNP, estão relacionadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos 85 pacientes portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFMG avaliados de junho/2007 a março/ 2008.

Variável	n (%) ou Média \pm DP
Idade (anos)	58,5 \pm 12,6
Mulheres (%)	46 (54)
FC (bpm)	64 \pm 3
PAS (mmHg)	125 \pm 10
PAD (mmHg)	80 \pm 6
HAS controlada (%)	53 (62)
Chagásicos (%)	48 (57)
Diabetes mellitus controlado (%)	3 (3,5)
Evento coronariano prévio (%)	3 (3,5)
Classe funcional (NYHA) (%):	
I	67 (79)
II	18 (21)

Dados expressos pela média (desvio padrão) ou proporção. HAS = hipertensão arterial sistêmica; NYHA = *New York Heart Association*; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

A maioria dos pacientes estava em uso de diuréticos e IECA. Os medicamentos utilizados estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição dos medicamentos utilizados pelos 85 pacientes portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFG avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Variável	n (%)
Uso de medicamentos (%)	
Sim	70 (82,5)
Não	15 (17,5)
Medicamentos em uso (%)	
Diuréticos de alça e tiazídicos	37 (43,5)
Inibidores ECA	35 (41,2)
Antiagregante plaquetário	15 (17,6)
Bloqueadores dos canais de cálcio	11 (12,9)
Digital	10 (11,8)
Amiodarona	8 (9,4)
Beta-bloqueadores	8 (9,4)
BRAS	8 (9,4)
Espironolactona	7 (8,2)
Anticoagulante oral	2 (2,4)
Outras	37 (43,5)

Dados expressos pela proporção. ECA = enzima conversora angiotensina; BRAS = bloqueadores dos receptores da angiotensina.

5.1.2 Dados do implante artificial

Na população estudada, o BAVT foi a indicação mais freqüente para o implante do MP correspondendo a 85% dos casos, seguido dos BAV de 2º grau Mobitz II ou avançados (7%) e, menos frequentemente, pela doença do nó sinusal (5,5%) e bradicardia sintomática (2,5%).

O tempo médio dos implantes foi de 90 meses (7,5 anos) com captura ventricular média de $96 \pm 4\%$. O modo de estimulação mais freqüente foi o

dupla câmara - DDD(R), correspondendo a 74% da amostra, enquanto a estimulação em modo VVI(R) atingiu 20% e a VDD(R) 6%.

5.1.3 Dados eletrocardiográficos

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam eletrocardiograma de superfície com padrão de ativação ventricular tipo BRE secundário à ativação apical do VD pelo eletrodo ventricular.

A duração média do QRS foi de $139 \pm 14,2$ ms, variando de 120 a 180 ms. A maior parte dos pacientes apresentava QRS entre 120 a 150 ms.

É importante ressaltar que não foi possível obter, na maior parte da amostra, dados relativos a distúrbios de condução preexistentes ao implante do MP.

5.1.4 Valores de BNP dosados

Na amostra estudada, o BNP mostrou-se alterado em 34 (40%) pacientes, considerando-se o ponto de corte de 60 pg/ml. A mediana (IIQ) dos níveis sanguíneos de BNP foi de 38,9 pg/ml (18,7;81,6) e os valores mínimo e máximo de 5 e 581 pg/ml, respectivamente.

Os principais dados referentes ao implante artificial, eletrocardiograma e valores de BNP estão organizados na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados do implante artificial, eletrocardiograma e BNP dos 85 pacientes portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFGM avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Variável	n (%) ou Média ± DP ou Mediana (IQL)
Motivo do implante (%)	
BAVT	72 (85)
BAV de 2º grau/avançado	6 (7)
Bradicardia sintomática	2 (2,5)
DNS	5 (5,5)
Modo de estimulação (%)	
DDD(R)	63 (74)
VVI(R)	17 (20)
VDD(R)	5 (6)
Tempo de implante (meses)	90 ± 80
Captura ventricular (PV%)	96 ± 4,3
Duração (ms) do QRS:	139 ± 14,2
120-150 (%)	72 (84,7)
> 150 (%)	18 (15,3)
BNP (pg.mL ⁻¹)	38,9 (18,7;81,6)
Mínimo	5
Máximo	581

Dados expressos pela média (desvio padrão), por proporção ou mediana (IQL = intervalo interquartilico). BAVT = bloqueio átrio-ventricular total; DNS = doença do nó sinusal; DDD = modo estimulação dupla câmara; VVI = modo de estimulação câmara única; PV% = porcentagem de batimentos estimulados no ventrículo direito; BNP = peptídeo natriurético tipo B.

5.1.5 Dados Dopplerecardiográficos

Realizou-se avaliação ecocardiográfica em todos os pacientes elegíveis para o estudo, utilizando-se técnicas uni e bidimensional com Doppler pulsado e tecidual. As principais medidas obtidas ao modo M estão dispostas na Tabela 4.

Tabela 4 - Parâmetros ecocardiográficos convencionais - medidas ao modo M dos 85 pacientes portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFGM avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Medidas ao modo M	Média ± DP
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (mm)	52,6 ± 6,9
Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (mm)	37,1 ± 7,8
Septo interventricular (mm)	10,1 ± 1,7
Parede posterior do ventrículo esquerdo (mm)	9,7 ± 1,6
Fração de ejeção* (%)	56,6 ± 10,9
Fração de encurtamento (%)	30,3 ± 7,2
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	31,7 ± 4,9
Aorta (mm)	38,8 ± 4,4

*: Método de Teichholz

A fração de ejeção utilizada no estudo foi obtida através do método de Simpson biplanar, considerado mais fidedigno na presença de miocardiopatia. Sua média para o VE foi de $51,8 \pm 8,5$ %, próxima da normalidade.

Alterações segmentares da contratilidade miocárdica, mais frequentes em região pósterio-inferior, foram detectadas em 28 pacientes (32,9%) através do ecocardiograma bidimensional. Aneurisma apical ocorreu em 19 casos (22,5%) da amostra total, a maioria em pacientes chagásicos (17 casos). Detectou-se trombo apical em apenas um paciente (1,2%), chagásico.

Medidas ecodopplercardiográficas que pudessem indicar disfunções miocárdicas associadas a incrementos dos níveis do BNP, como parâmetros de avaliação da função diastólica e sistólica do VE, PSAP e velocidade máxima da

insuficiência tricúspide, também foram analisadas. Os resultados estão dispostos na Tabela 5.

Tabela 5 - Parâmetros ecocardiográficos para análise da função diastólica e sistólica do VE, PSAP e velocidade máxima da insuficiência tricúspide em portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFGM avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Parâmetros		Média ± DP
Fluxo mitral	Velocidade máxima da onda E (cm/s)	62,8 ± 17,2
	Velocidade máxima da onda A (cm/s)	73,9 ± 19,7
	Relação E/A	0,9 ± 0,4
	Tempo de desaceleração da onda E (ms)	246,6 ± 57,4
	Duração da onda A (ms)	119,8 ± 20,9
Tempo de relaxamento isovolumétrico - TRIV (ms)		105,2 ± 16,5
Doppler tecidual (SIV)	Velocidade máxima da onda E' (cm/s)	6,4 ± 2,1
	Velocidade máxima da onda A' (cm/s)	8,9 ± 2,5
	Relação E'/A'	0,8 ± 0,3
	Velocidade máxima da onda S (cm/s)	5,9 ± 1,1
Relação E/E'		10,5 ± 3,6
Fração de ejeção* (%)		51,8 ± 8,5
Pressão sistólica artéria pulmonar (mmHg)		34,6 ± 7,1
Velocidade máxima insuficiência tricúspide (m/s)		2,5 ± 0,3
Volume do átrio esquerdo indexado (ml/m ²)		36,3 ± 11,2

*: Método de Simpson

PSAP: pressão sistólica na artéria pulmonar

SIV: septo interventricular

Em sete pacientes (8,2%), não se detectou regurgitação tricúspide, em 71 (83,5%) observou-se regurgitação em grau leve e em 7 (8,3%) em grau moderado. As médias da PSAP ($34,6 \pm 7,1$ mmHg) e da V_{maxIT} ($2,5 \pm 0,3$ m/s) apresentaram-se dentro de limites normais na amostra estudada, com valores mínimos e máximo de 22 e 58 mmHg e 1,7 e 3,5 m/s, respectivamente. Não foi possível o registro adequado da V_{maxIT} para o cálculo da pressão arterial pulmonar em oito pacientes.

Regurgitação mitral leve ocorreu em 69 (81,2%) pacientes. Não foi detectada em 13 (15,3%) e ocorreu em grau moderado em apenas três (3,5%) deles.

Embora as alterações da função do VD não constituíssem o objetivo principal do trabalho, observou-se que as médias de quase todos os índices de desempenho desta câmara estavam dentro dos limites normais, mesmo após análise do subgrupo de pacientes com FEVE $\leq 40\%$. Sua fração de ejeção apresentou-se estritamente dentro dos valores de referência, $56,4 \pm 11,2\%$. Ao bidimensional, verificou-se dilatação leve do ventrículo direito em apenas seis pacientes (7%); a maioria dos casos apresentou dimensões normais desta câmara.

O valor médio do *strain* do VD foi de $22,8 \pm 5,8\%$ e houve correlação com o índice de Tei ($r = -0,26$; $p = 0,019$) e com a área do VD ($r = -0,34$; $p = 0,002$). Em relação ao *strain rate*, a média foi de $1,47 \pm 0,92$ s⁻¹ e correlação significativa foi observada apenas com o índice de Tei ($r = 0,24$; $p = 0,04$).

Considerando-se os valores de referência do índice de Tei para o ventrículo direito ($0,28 \pm 0,04$), mais da metade dos pacientes (53%)

apresentaram este índice pouco acima do limite superior da normalidade (>0,32) (Tab. 6).

Tabela 6 - Variáveis ecocardiográficas para estudo da função ventricular direita em 85 portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFGM avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Parâmetros	n (%) ou Média \pm DP
Medida ao modo M (mm)	22,1 \pm 6,3
Fração de ejeção* (%)	56,4 \pm 11,2
Área na diástole (cm ²)	17,4 \pm 4,0
Índice de Tei	0,36 \pm 0,15
Doppler tecidual**	
Velocidade máxima da onda E' (cm/s)	10,4 \pm 3,4
Velocidade máxima da onda A' (cm/s)	14,4 \pm 4,1
Relação E'/A'	0,79 \pm 0,41
Velocidade máxima da onda S (cm/s)	12,0 \pm 2,6
Strain (%)	22,8 \pm 5,8
Strain rate (1/s)	1,47 \pm 0,92

*: Método de Simpson

** : Parede livre/basal

De acordo com os dados dispostos na Tabela 7, na amostra estudada, 49 (59,8%) dos pacientes apresentaram critérios positivos para o diagnóstico de DINTER, considerando-se a diferença entre os períodos pré-ejetivos aórtico e pulmonar . A DINTRA foi observada em 77 (90,6%) dos pacientes quando o parâmetro analisado foi a medida do tempo pré-ejetivo aórtico. Ocorreu em 49

(59%) dos casos quando se analisou a máxima diferença dos 12 segmentos e em 52 (62,7%) deles quando o desvio padrão foi calculado. Já o atraso entre o septo e a parede lateral ocorreu em 31 (36,5%) dos pacientes e em apenas quatro (4,8%) verificou-se atraso significativo entre a contração do septo e da parede posterior utilizando-se o modo M.

Tabela 7 – Parâmetros Ecodopplercardiográficos convencionais e derivados do Doppler tecidual – Medidas de dissincronia inter e intraventricular nos 85 pacientes portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFMG avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Medidas de DV	Ponto de corte	Mediana (IQL)	Registros anormais n (%)	Método Ecocardiográfico
<u>INTERVENTRICULAR</u>				
DifTPEVE-VD	≥ 40ms	44 (26;55,3)	49 (59,8)	Doppler pulsátil
<u>INTRAVENTRICULAR</u>				
TPEVE	≥140ms	172 (153;186)	77 (90,6)	Doppler pulsátil
MaxDif12seg	>100ms	112 (81;138)	49 (59,0)	TDI/TSI
DP12seg	>33ms	38,5 (28,6;50,2)	52 (62,7)	TDI/TSI
Retardo SIVPL	≥65ms	59 (30,5; 82)	31 (36,5)	TDI/TSI
Retardo SIVPP	≥130ms	70 (50;90)	04 (4,8)	Modo M

IQL=intervalo interquartilico (percentis 25º; 75º); DifTPEVE-VD = Diferença entre tempo pré-ejetivo dos ventrículos esquerdo (aórtico) e direito (pulmonar); TPEVE = tempo pré-ejetivo do ventrículo esquerdo; SIVPP = septo interventricular e parede posterior; MaxDif12seg = máxima diferença entre os 12 segmentos; DP12seg = desvio padrão entre os 12 segmentos; SIVPL = atraso entre septo interventricular e parede lateral; TDI/TSI = *Tissue Doppler Imaging/Tissue Synchronization Imaging*.

5.2 Correlações entre o BNP e demais variáveis

5.2.1 Análise univariada

Utilizando-se o coeficiente de Spearman, não se evidenciou correlação estatisticamente significativa entre o logaritmo neperiano de BNP (BNPLn) e variáveis clínicas, como largura do QRS, tempo de implante, porcentagem de captura ventricular, presença de doença de Chagas, HAS controlada, ICO prévia ou DM, além da grande maioria das variáveis ecocardiográficas analisadas (Tab. 8).

Tabela 8 – Correlação do BNP com variáveis clínicas e ecocardiográficas convencionais, ao Doppler pulsátil e tecidual nos 85 pacientes portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFG avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Variáveis clínicas	r	p
Idade (anos)	0,33	0,002
QRS (ms)	0,10	0,371
Tempo implante (meses)	0,02	0,850
Captura ventricular (PV%)	0,17	0,112
Doença de Chagas	0,15	0,174
HAS controlada	0,26	0,150
Insuficiência Coronariana prévia	0,07	0,539
Diabetes mellitus	0,06	0,563
Variáveis Ecodopplercardiográficas		
PSAP (mmHg)	0,44	< 0,001
VMaxIT (m/s)	0,47	< 0,001
FEVE (%)*	-0,28	0,010
VAE (ml)	0,21	0,056
Relação E/E'	0,14	0,207
Dissincronia inter e intraventricular		
TPEVE (variável contínua)	0,27	0,013
TPEVE ₁₄₀ (variável categórica)	0,38	< 0,001
Retardo SIVPP	0,04	0,722
Dif TPEVE-VD	0,08	0,500
DP12seg	0,01	0,918
MaxDif12seg	0,06	0,617
Retardo SIVPL (variável contínua)	0,06	0,569
Retardo SIVPL ₆₅ (variável categórica)	0,06	0,661

(*) Método Simpson. QRS = complexo QRS; PV% = % de batimentos estimulados no ventrículo; HAS = hipertensão arterial sistêmica; PSAP = pressão sistólica artéria pulmonar; VMaxIT = velocidade máxima da insuficiência tricúspide; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VAE = volume do átrio esquerdo; E/E' = relação onda E fluxo mitral e E' ao doppler tecidual; TPEVE = tempo pré-ejetivo de ventrículo esquerdo; SIVPP = septo interventricular e parede posterior; DifTPEVE-VD = diferença entre o tempo pré-ejetivo dos ventrículos esquerdo e direito; DP12seg = desvio padrão entre os 12 segmentos; MaxDif12seg = máxima diferença entre os 12 segmentos; SIVPL = septo interventricular e parede lateral.

Observou-se correlação estatisticamente significativa entre o BNPLn e idade ($r=0,33$, $p=0,002$), FEVE pelo Simpson ($r= -0,28$, $p=0,010$), PSAP ($r= 0,44$, $p< 0,001$) e VmaxIT ($r=0,47$, $p< 0,001$).

Os diagramas de dispersão, a seguir, demonstram os resultados citados acima. Em 85 pacientes portadores de marca-passo, a variável BNPLn se correlacionou positivamente com a idade e PSAP, e negativamente com a FEVE (Fig. 21, 22 e 23).

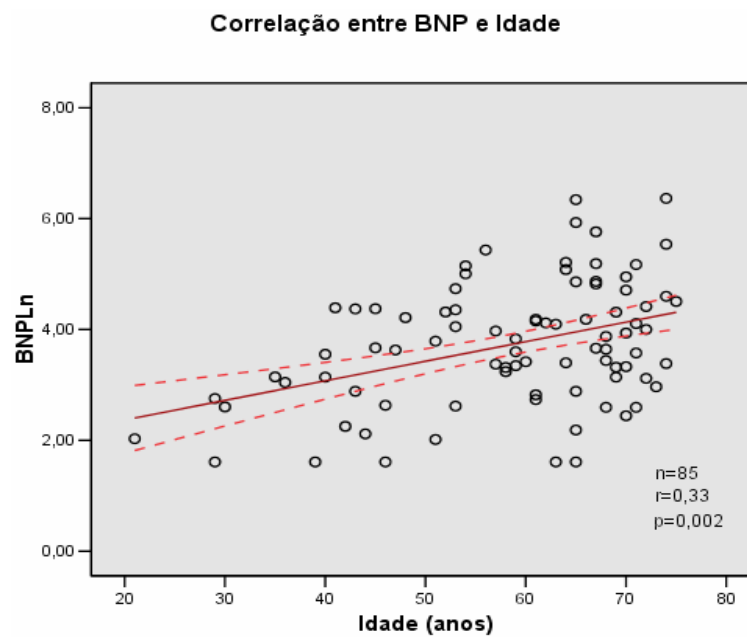


Figura 21 – Diagrama de dispersão mostrando correlação positiva entre BNPLn e a idade nos 85 portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFMG avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

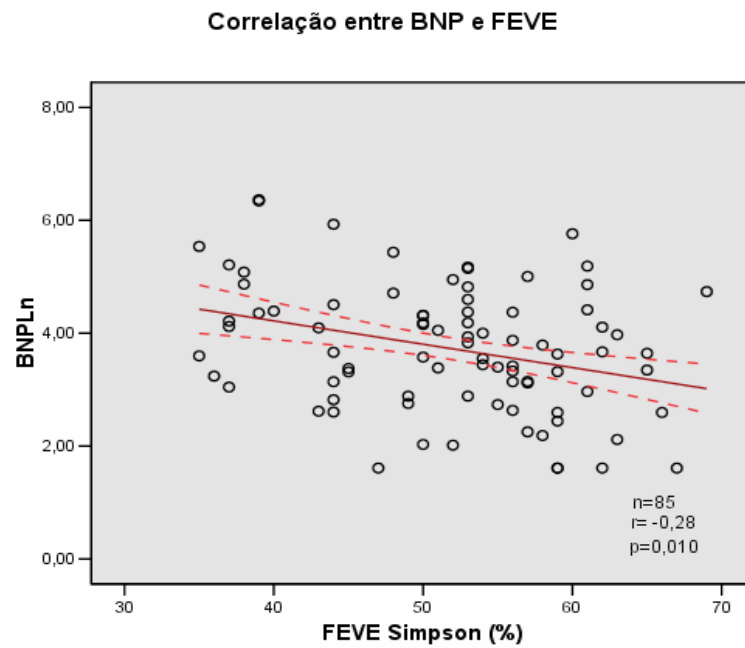


Figura 22 – Diagrama de dispersão mostrando correlação negativa entre BNPLn e a FEVE nos 85 portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFMG avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

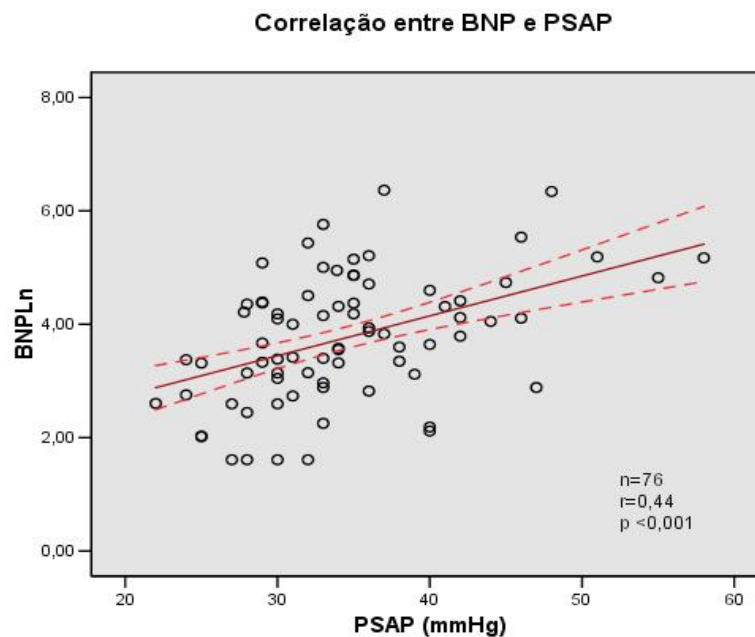


Figura 23 – Diagrama de dispersão mostrando correlação positiva entre BNPLn e a PSAP em 76 portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFMG avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Quando os parâmetros de DV foram analisados, somente uma das variáveis obtidas através do Doppler pulsátil no ecocardiograma convencional, o TPEVE, indicativo de dissincronia intraventricular, correlacionou-se significativamente com os níveis de BNP ($r=0,27$, $p=0,013$). Quando analisada como variável categórica, considerando-se o ponto de corte (≥ 140 ms) recomendado pela literatura atual, manteve-se a associação ($r=0,38$, $p < 0,001$) (Fig. 24).

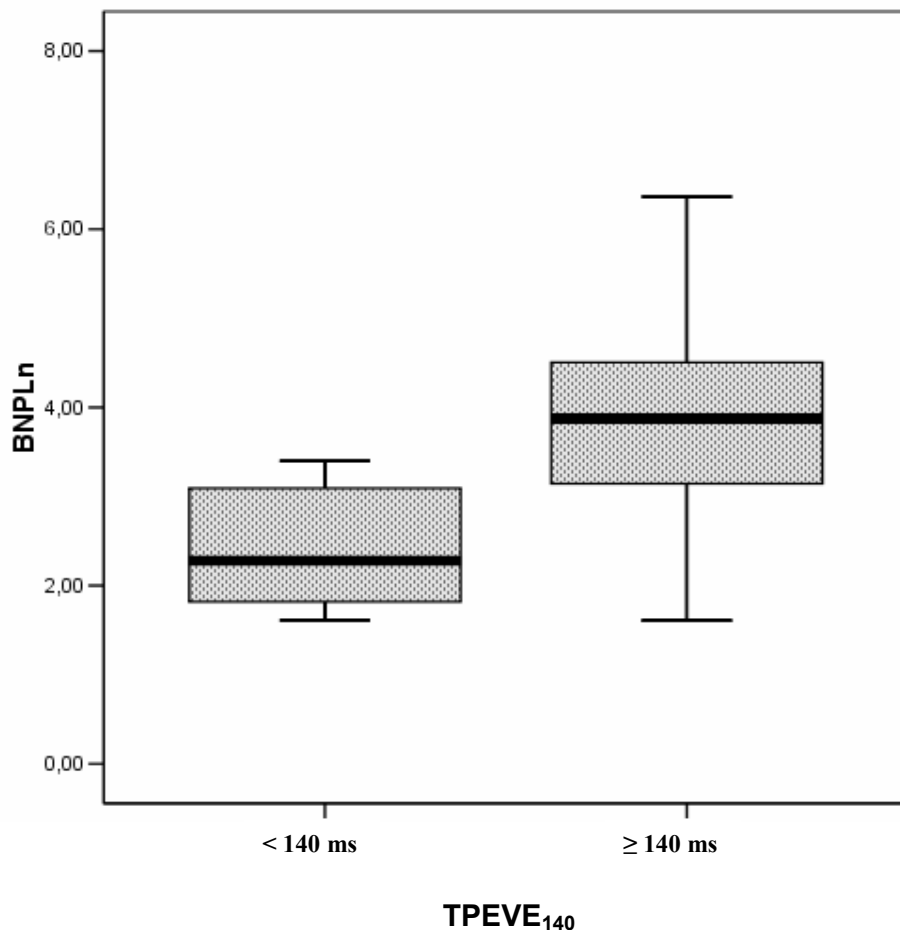


Figura 24 – Associação entre BNP e o tempo pré-ejetivo do VE em 77 portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFGM avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Independentemente da técnica ecocardiográfica empregada, todas as demais variáveis utilizadas para a análise de DV não apresentaram correlação com significância estatística (Tab. 8).

5.2.2 Análise de regressão linear múltipla

Todas as variáveis que apresentaram associação com o BNPLn com nível de significância menor que 0,10 (p -valor $< 0,10$), entraram no modelo multivariado após avaliação da correlação entre elas. Optou-se por colocar no modelo final as variáveis mais importantes clinicamente.

A normalidade do BNPLn, variável dependente ou resposta, foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov (p -valor = 0,200 $> 0,05$) e teste de Shapiro-Wilk (p -valor = 0,562 $> 0,05$), e não houve rejeição da hipótese de normalidade em nenhum dos dois testes.

Vários modelos foram estudados e comparados, mas o melhor encontrado foi aquele que correlacionou o BNPLn com as seguintes variáveis independentes ou regressoras: idade, FEVE, PSAP e TPEVE₁₄₀.

A Tabela 9 apresenta as estimativas dos coeficientes obtidos no modelo final e mostra sua significância estatística (p -valor $< 0,05$).

Tabela 9 – Resumo do modelo estatístico final obtido a partir das variáveis analisadas dos 85 pacientes portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFGM avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Coeficientes	Estimativas dos coeficientes Betas	Valor t	p-valor	IC* de 95% para os coeficientes Betas	
				Limite Inferior	Limite Superior
Intercepto	2,523	3,122	0,003	0,912	4,135
Idade	0,019	2,307	0,024	0,003	0,035
FEVE	-0,048	-4,180	<0,0001	-0,071	-0,025
PSAP	0,054	3,586	0,001	0,024	0,083
TPEVE ₁₄₀ **	0,872	2,690	0,009	0,226	1,519

*: Intervalo de Confiança

** : Variável categórica

O coeficiente de determinação (R^2) obtido foi de 0,4801, que significa que o modelo proposto explica 48,01% da variabilidade da variável BNPLn.

A normalidade dos resíduos foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov ($p\text{-valor}_{(KS)} = 0,200 > 0,05$) e pelo teste de Shapiro-Wilk ($p\text{-valor}_{(Shapiro)} = 0,541 > 0,05$), e em ambos não se rejeitou a hipótese de normalidade.

A independência dos resíduos foi avaliada através do teste de Durbin-Watson e o resultado obtido ($p\text{-valor} = 0,517 > 0,05$) não rejeitou a hipótese de independência dos resíduos. Para testar a homogeneidade de variâncias dos resíduos, utilizou-se o teste de Levene, e também não se rejeitou a homogeneidade de variâncias dos resíduos ($p\text{-valor} = 0,545 > 0,05$).

Modelo de regressão linear múltipla obtido:

$$\text{BNPLn} = 2,52 + 0,019 (\text{idade}) - 0,048 (\text{FEVE}) + 0,054 (\text{PSAP}) + 0,872 (\text{TPEVE}_{140})$$

Assim, quanto mais velho é o paciente; quanto mais grave é a disfunção do VE; quanto mais elevada é a PSAP e mais prolongado é o tempo pré-ejetivo do ventrículo esquerdo (a partir de 140 ms), em média, maiores serão os níveis de BNP.

5.3 Subanálise entre chagásicos e não-chagásicos

Embora o estudo tenha sido delineado para avaliar a correlação entre DV e BNP em portadores de MP, realizou-se uma subanálise comparativa entre o grupo de chagásicos e não-chagásicos, já que os primeiros compunham mais da metade da amostra e por ser a cardiopatia chagásica de pior prognóstico.

Nesta casuística, além da ausência de correlação positiva entre chagásicos e níveis de BNP já referida anteriormente, não se observou diferenças significativas entre as variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas convencionais e derivadas do Doppler tecidual analisadas entre os dois grupos, exceto a média da FEVE que foi menor nos chagásicos (Tab. 10 e 11).

Tabela 10 – Características gerais e medidas ecodopplercardiográficas convencionais dos 85 pacientes chagásicos e não-chagásicos portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFGM avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Variáveis clínicas	Chagásicos (n = 48)	Não-Chagásicos (n = 37)	p
Idade (anos)	58 ± 12	59 ± 13	0,229
Sexo (%)			0,653
Feminino	27 (56)	19 (51)	
Masculino	21 (44)	18 (48)	
QRS (ms)	137 ± 11	141 ± 17	0,354
Classe funcional de NYHA (%)			0,655
I	37 (77)	30 (81)	
II	11 (23)	7 (19)	
Tempo implante (meses)	100 ± 85	76 ± 72	0,179
Captura ventricular (PV%)	96 ± 4	97 ± 4	0,138
Modo de estimulação (%)			0,509
DDD(R)	34 (71)	29 (79)	
VVI (R)	12 (25)	5 (13)	
VDD(R)	2 (4)	3 (8)	
HAS controlada (%)	28 (58)	25 (68)	0,386
BNP (pg/ml)	52,9 (23,8; 108,1)	35,7 (13,6; 71,1)	0,172
Variáveis			
Ecodopplercardiográficas			
Diâmetro diastólico final VE (mm)	53 ± 6	53 ± 7	0,880
PSAP (mmHg)	34 ± 6	36 ± 8	0,382
VMaxIT (m/s)	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4	0,412
FEVE (%)*	50 ± 8	54 ± 8	0,035
VAEindex (mL/m ²)	36 ± 11	37 ± 10	0,544
Relação E/E'	11 ± 3	11 ± 3	0,666

(*) Método Simpson.

Dados expressos pela média (desvio padrão), por proporção ou mediana (intervalo interquartilico). QRS = complexo QRS; PV% = % de batimentos estimulados no ventrículo; HAS = hipertensão arterial sistêmica; PSAP = pressão sistólica artéria pulmonar; VMaxIT = velocidade máxima da insuficiência tricúspide; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VAEindex = índice do volume do átrio esquerdo; E/E' = relação onda E fluxo mitral e E' ao doppler tecidual.

Tabela 11 – Medidas ecocardiográficas derivadas do Doppler tecidual para dissincronia inter e intraventricular entre chagásicos e não-chagásicos portadores de marca-passo do Laboratório de MP/HCUFMG avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Índices de DV	Ch n (%)	NCh n (%)	Ch Md (IQL)	NCh Md (IQL)	p
<u>INTERVENTRICULAR</u>					
DifTPEVE-VD (≥40ms)	30 (63)	20 (52,8)	44 (29; 55,3)	44,5 (23,8;58,8)	0,997
<u>INTRAVENTRICULAR</u>					
TPEVE (≥140ms)	45 (93,8)	32 (86,5)	173 (153,5;188,5)	172 (149,5;183)	0,358
MaxDif12seg (>100ms)	31 (64,6)	19 (51,4)	115 (81;141,3)	105 (81;138)	0,473
DP12seg (>33ms)	33 (68,8)	20 (54,3)	40,3 (29,2;51,1)	36 (26,6;44,5)	0,311
Retardo SIVPL (≥65ms)	18 (37,5)	20 (54,1)	47 (6;72,5)	52 (14;83)	0,419
Retardo SIVPP (≥130ms)	4 (8,5)	0 (0)	70 (40;90)	70 (50;90)	0,720

Ch = chagásicos; NCh = não-chagásicos; Md = mediana; IQL = intervalo interquartilico; DifTPEVE-VD = Diferença entre tempo pré-ejetivo dos ventrículos esquerdo (aórtico) e direito (pulmonar); TPEVE = tempo pré-ejetivo do ventrículo esquerdo ≥ 140ms; SIVPP = septo interventricular e parede posterior; MaxDif12seg = máxima diferença entre os 12 segmentos; DP12seg = desvio padrão entre os 12 segmentos; SIVPL = atraso entre septo interventricular e parede lateral ≥ 65ms.

5.4 Subanálise entre modo de estimulação DDD(R) e VVI(R)

Considerando-se os vários estudos já citados no capítulo 2 que compararam os diferentes modos de estimulação e constataram benefícios da estimulação fisiológica (AAI) sobre as demais, procedeu-se subanálise entre pacientes estimulados em modo DDD e VVI.

Nesta casuística, independentemente do modo de estimulação, os pacientes apresentaram elevada porcentagem de EAPVD, caracterizando dependência importante do dispositivo eletrônico. Embora, os valores de BNP tenham sido mais elevados no grupo de pacientes estimulados em modo VVI, não houve correlação significativa entre os níveis deste peptídeo e a estimulação dupla-câmara ou câmara única, possivelmente pelo pequeno tamanho da amostra de pacientes com estimulação VVI. Além disso, as análises das variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas não demonstraram diferenças significativas entre os dois grupos (Tab. 12).

Tabela 12 – Características gerais e medidas ecodopplercardiográficas dos 80 pacientes portadores de marca-passo com estimulação DDD(R) e VVI(R) acompanhados no Laboratório de MP/HCUFGM avaliados de junho de 2007 a março de 2008.

Variáveis clínicas, ECG e do implante	DDD (R) (n=63)	VVI (R) (n=17)	p
Idade (anos)	58 ± 12	57 ± 13	0,841
QRS (ms)	139 ± 14	132 ± 12	0,088
Captura ventricular (PV%)	96 ± 5	97 ± 3	0,749
BNP (pg/mL)	37,7 (17,9;79,1)	60,0 (26,4; 168,5)	0,106
Variáveis Ecodopplercardiográficas			
Diâmetro diastólico final VE (mm)	53 ± 7	50 ± 7	0,157
PSAP (mmHg)	34 ± 6	34,5 ± 8	0,644
FEVE (%)*	51 ± 9	52 ± 7	0,659
Medidas de DV			
Dif TPEVE-VD	44	45	0,900
(≥40ms)	(24,5;56)	(27,3;55,8)	
TPEVE	173	166	0,548
(≥140ms)	(152;190)	(153;178)	
MaxDif12seg	112,5	91	0,711
(>100ms)	(81;139,3)	(79;138,5)	
DP12seg	39,4	31,2	0,490
(>33 ms)	(30,3;51,2)	(25,7;48,5)	
Retardo SIVPL	50	33	0,967
(≥65ms)	(16; 75)	(2;78,5)	
Retardo SIVPP	70	70	0,995
(≥130ms)	(50;90)	(40;90)	

(*) Método Simpson.

Dados expressos pela média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartilico). QRS = complexo QRS; PV% = % de batimentos estimulados no ventrículo; BNP = peptídeo natriurético tipo B; PSAP = pressão sistólica artéria pulmonar; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TPEVE = tempo pré-ejetivo de ventrículo esquerdo ≥ 140 ms; SIVPP = septo interventricular e parede posterior; DifTPEVE-VD = diferença entre o tempo pré-ejetivo dos ventrículos esquerdo e direito; DP12seg = desvio padrão entre os 12 segmentos; MaxDif12seg = máxima diferença entre os 12 segmentos; SIVPL = septo interventricular e parede lateral.

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos gerais

A função neuroendócrina do coração vem sendo estudada nos últimos 40 anos e, na última década, o aumento do número de casos de IC propiciou uma explosão de pesquisas envolvendo o BNP. Muito esforço tem sido feito no sentido de avaliar a real importância deste peptídeo no diagnóstico e seguimento dos pacientes portadores de cardiopatias.

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) foi um marco importante na evolução do conhecimento científico a respeito da DV. Impulsionou o investimento em novas técnicas ecocardiográficas baseadas no Doppler tecidual, permitindo, assim, avaliações mais refinadas de alterações funcionais segmentares e do sincronismo cardíaco, antes e depois do implante artificial.

Considerando-se que a DV pode acarretar alterações neuroendócrinas cardíacas, o presente estudo avaliou a utilidade do BNP, importante neuro-hormônio marcador da função cardíaca, no seguimento clínico de portadores de MP, através da correlação de seus níveis com medidas de dissincronia ao ecocardiograma. A originalidade do estudo reside no fato de estabelecer correlação entre este peptídeo e medidas de dissincronia obtidas através de novas técnicas ecocardiográficas, derivadas do Doppler tecidual.

6.2 Avaliação de variáveis clínicas e eletrocardiográficas

O grupo estudado caracterizou-se por predomínio do sexo feminino (54%), média de idade de $58,5 \pm 12,6$ anos, dependência do dispositivo

eletrônico, BAVT como indicação mais freqüente para o implante (85%) e estimulação preferencialmente pelo modo dupla-câmara (74%).

Mais da metade da amostra era composta por pacientes hipertensos controlados e chagásicos, muitas vezes ocorrendo concomitância entre as duas patologias. Foram recrutados pacientes clinicamente estáveis, a maioria em classe funcional I (79%) da NYHA. Mais de 80% estava em uso regular de medicamentos, tais como IECA, diuréticos, digitálicos e betabloqueadores, o que pode ter contribuído para a presença de poucos sintomas cardiovasculares ou sua ausência.

A idade média dos pacientes avaliados no presente estudo foi semelhante à observada em outros trabalhos (WANG *et al.*, 2005; WU *et al.* 2001). Considerando-se que o envelhecimento relaciona-se com o aumento dos níveis sanguíneos de BNP (REDFIELD *et al.*, 2002; VANDERHEYDEN, BARTUNEK e GOETHALS, 2004) observou-se correlação do BNP com a idade ($r=0,33$, $p=0,002$), nesta casuística.

As demais variáveis clínicas analisadas como duração do QRS, tempo de implante, porcentagem de batimentos estimulados no VD, assim como presença de patologias como hipertensão arterial sistêmica, doença de Chagas, *diabetes mellitus* e doença coronariana, não se correlacionaram significativamente com o BNP, na amostra estudada.

6.3 Avaliação de variáveis ao ecocardiograma convencional

A fração de ejeção do VE obtida pelo método de Simpson no ecocardiograma convencional, também se correlacionou com os níveis de BNP ($r = -0,28$, $p = 0,010$). Durante a seleção da amostra foram excluídos pacientes com sintomas indicativos de insuficiência cardíaca e definiu-se arbitrariamente o limite de 35% para a FEVE, com o intuito de evitar que essa variável interferisse nos níveis séricos do peptídeo analisado. Outros estudos já demonstraram a correlação entre o aumento dos níveis de BNP e a piora da função ventricular esquerda (MUELLER *et al.*, 2004; MAISEL *et al.*, 2002; DANIELS; MAISEL, 2007). O presente estudo mostrou que aproximadamente 40% dos portadores de MP apresentavam níveis elevados de BNP, considerando-se 60 pg/mL o ponto de corte para os valores dosados. Baseou-se este dado, em estudo de RIBEIRO *et al.* (2002), que analisou chagásicos com função ventricular preservada e observou valores médios de BNP semelhantes entre o grupo controle e pacientes com FEVE > 40%. Níveis significativamente maiores foram encontrados nos pacientes com FEVE \leq 40%.

Na amostra avaliada, a FEVE variou de 35 a 69%, com média de $51,8 \pm 8,5\%$. Os maiores valores de BNP dosados, 581 pg/mL e 568 pg/mL, foram observados em pacientes com FEVE de 35% e 37%, respectivamente, conforme esperado e em concordância com a literatura.

Com vista às demais medidas ecocardiográficas, uni e bidimensionais, no geral, os valores obtidos mantiveram-se dentro dos limites de referência estabelecidos.

Apesar de não constituir objetivo principal do estudo, a análise do ventrículo direito revelou médias de quase todos os índices avaliados, dentro de limites normais, com exceção do índice de Tei. Este achado é concordante com o estudo de ICHIKI *et al.* (2006), que verificaram que a estimulação apical persistente do VD em portadores de MP DDD, correlacionou-se com incrementos nos índices de Tei dos ventrículos esquerdo e direito, juntamente com os níveis de BNP. Em razão dos resultados, os autores concluíram que a dissincronia mecânica causada pela estimulação apical do VD pode aumentar o risco de IC, ainda que na vigência de sincronismo atrioventricular preservado. Além deste achado, o presente estudo verificou que, apesar do MP convencional causar dissincronia ventricular, a função sistólica do VD apresentou-se preservada, mesmo quando foram utilizados índices para detecção de disfunção incipiente, como o *strain* e *strain rate*.

Apesar de não haver evidências claras no estudo da presença de sobrecarga de VD, hipertensão pulmonar ou disfunção diastólica significativa, a pressão sistólica na artéria pulmonar calculada em 76 pacientes (89%) através da regurgitação tricúspide, correlacionou-se com os níveis de BNP ($r= 0,44$, $p < 0,001$). A média dos valores obtidos ($34,6 \pm 7,1$ mmHg) encontra-se dentro dos limites de referência estabelecidos nos estudos de hipertensão pulmonar. Segundo a última Diretriz envolvendo esta patologia, valores de 36 a 50 mmHg obtidos ao ecocardiograma transtorácico, são indicativos de HP leve e, quando acima de 50 mmHg, HP grave (GALIÈ *et al.*, 2004). No presente estudo, os valores da PSAP variaram de 22 a 58 mmHg, com 27 pacientes (35%) apresentando medidas maiores que 35 mmHg. Analisando chagásicos e não-

chagásicos, não se verificou diferença significativa nos valores médios da PSAP.

6.4 Subanálise entre chagásicos e não-chagásicos

Embora o estudo tenha sido delineado para analisar dissincronia ventricular e BNP em portadores de MP, o fato de mais da metade dos pacientes serem chagásicos, aliado ao pior prognóstico desta cardiopatia, motivou uma subanálise entre o grupo de chagásicos e não-chagásicos, mesmo na ausência de correlação significativa entre chagásicos e níveis de BNP, nessa casuística. Observou-se que os grupos não diferiram significativamente quanto às variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas, com exceção da FEVE que foi menor nos chagásicos. Achados semelhantes foram obtidos no estudo de RINCON *et al.* (2006) que analisaram o perfil clínico de portadores de MP, chagásicos e não-chagásicos, e verificaram semelhanças entre os grupos quando comparadas as variáveis clínicas, radiológicas e o limiar de estimulação ventricular. Maior incidência de arritmias ventriculares no Holter de 24 horas e menor FEVE foram observadas no grupo de chagásicos, o que ratificou a associação desta miocardiopatia com marcadores cardíacos de pior prognóstico.

6.5 Subanálise entre os modos de estimulação DDD x VVI

Além da análise entre o grupo de chagásicos e não-chagásicos, realizou-se subanálise para comparação entre os modos de estimulação dupla-câmara (DDD) e câmara única (VVI). Não se verificaram, entretanto, diferenças significativas entre os dois grupos ao se analisarem valores de BNP, variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas. Os achados foram concordantes com as observações de WANG *et al.* (2005) quando analisaram os benefícios dos diferentes modos de estimulação cardíaca em portadores de MP, classificados segundo a NYHA, em diferentes classes funcionais. Os autores também não verificaram, nos pacientes em classe funcional I e II, alterações significativas dos níveis de BNP quando os diferentes modos de estimulação, AAI (R), DDD (R) e VVI (R) foram comparados. No presente estudo, os resultados podem relacionar-se ao fato de ambos os grupos, DDD e VVI, apresentarem média elevada de estimulação apical do ventrículo direito, além do pequeno número de pacientes com estimulação em câmara única, na amostra estudada.

6.6 Avaliação das medidas de dissincronia ventricular

A dissincronia ventricular foi analisada através de seis medidas, utilizando-se técnicas ecocardiográficas diversas, como o modo M, Doppler pulsátil e medidas derivadas do Doppler tecidual, incluindo a TSI.

O retardo de contração entre o septo interventricular e a parede posterior (SIVPP) analisado ao modo M, foi considerado significativo para DV (≥ 130 ms) somente em quatro pacientes, e impossível de ser mensurado em apenas um deles com evento coronariano prévio. No presente estudo, foi possível quantificar este índice em número muito mais expressivo do que o descrito no estudo de BLEEKER *et al.* (2007), que o quantificou somente em metade de sua amostra. Achado esperado, já que o referido estudo envolveu grande número de pacientes portadores de doença cardíaca isquêmica, considerada uma limitação para a aquisição dessa medida através da avaliação unidimensional.

Outra medida de dissincronia intraventricular analisada, o TPEVE, foi considerada alterada em 77 pacientes para valores ≥ 140 ms e sua correlação positiva com o BNP ($r= 0,38$, $p < 0,0001$) independentemente da FEVE, idade e PSAP, representou o principal achado da pesquisa. Esta medida foi uma das variáveis analisadas em trabalhos anteriores, particularmente no estudo CARE-HF, que avaliou o impacto da TRC isolada sobre a mortalidade, na IC. A medida mostrou-se útil para quantificar dissincronia intraventricular de maneira fácil e com boa reprodutibilidade (CLELAND *et al.*, 2001 e 2005).

As demais medidas de DV propostas para o estudo, como a diferença dos períodos pré-ejetivos entre VE e VD, máxima diferença e desvio padrão dos 12 segmentos e o retardo de contração entre o septo interventricular e parede lateral, não se correlacionaram com o BNP. Os achados corroboram as discussões atuais, especialmente no campo da TRC, que tentam responder se as medidas ecocardiográficas utilizadas até o momento para a análise de

dissincronia mecânica seriam aquelas que melhor definiriam sua presença. Sabe-se, no entanto, que sua presença constitui substrato necessário para uma resposta favorável à TRC (BAX *et al.*, 2005).

Investigadores independentes observaram em pequenas coortes não randomizadas, resposta favorável à TRC em pacientes com QRS estreito (< 120 ms) e com DV diagnosticada através da TDI, utilizando-se como medidas ecocardiográficas, atraso de contração ≥ 65 ms entre paredes opostas ou o desvio padrão dos 12 segmentos (DP12seg) > 33 ms (YU *et al.*, 2006).

Recentemente, contrariando esses achados, dois grandes estudos multicêntricos e prospectivos, o PROSPECT (*Predictors of Reponse to Cardiac Resynchronization Therapy*) e o ReThinQ (*Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Narrow QRS*) utilizaram critérios ecocardiográficos para a seleção de candidatos à TRC e não encontraram correlação entre as medidas de DV e benefícios desta terapia. Diante destes estudos, questionamentos foram feitos quanto à utilidade do ecocardiograma na seleção desses pacientes (CHUNG *et al.*, 2008).

Os critérios primários de resposta utilizados no PROSPECT basearam-se em parâmetros clínicos e na redução do volume diastólico final do VE (VDFVE). Seus resultados contrariaram os trabalhos não randomizados e retrospectivos citados anteriormente, realizados em centros menores de pesquisas, ao demonstrarem que nenhuma medida ecocardiográfica isolada seria ideal para a determinação de DV. Consequentemente, nenhuma delas poderia ser recomendada para melhorar a seleção de candidatos à TRC. A importância de fatores técnicos contribuindo para esses achados foi destacada,

em especial, aspectos relacionados à exeqüibilidade e reprodutibilidade dos métodos utilizados. A fácil e rápida execução da medida do TPEVE foi aqui, mais uma vez, ressaltada. Entretanto, os autores concluíram que maiores esforços seriam necessários para se reduzir a variabilidade técnica na aquisição e interpretação das medidas ecocardiográficas obtidas pelos diferentes métodos empregados (CHUNG *et al.*, 2008).

Já o estudo ReThinQ, o primeiro estudo duplo-cego, multicêntrico randomizado que analisou a resposta à TRC em pacientes com IC e QRS estreito, utilizou como critério primário de inclusão, parâmetros ecocardiográficos. Até então, os estudos utilizavam somente a largura do QRS. A presença de DV avaliada pelo método TDI foi o parâmetro ecocardiográfico primário escolhido na seleção dos pacientes elegíveis para o estudo. Foram randomizados 172 pacientes com medidas ecocardiográficas de dissincronia mecânica do VE, baixa FEVE ($\leq 35\%$) e QRS estreito (<130 ms) que pudessem se beneficiar da ressincronização, e que primariamente, tivessem indicação de implante de CDI. Definiram-se dois grupos, os controles, pacientes somente com CDI, e aqueles que se submeteriam ao implante de CDI/RC. O desfecho primário, consumo máximo de O₂, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Entretanto, no subgrupo de pacientes ressincronizados, houve melhora da classe funcional da NYHA e naqueles sem doença cardíaca isquêmica observou-se melhora do teste de caminhada de 6 minutos. Não houve diferença entre os índices de qualidade de vida, FEVE e medidas ecocardiográficas. Assim como no estudo PROSPECT, os resultados do ReThinQ não mostraram benefícios quando as mesmas medidas

ecocardiográficas foram utilizadas como critérios primários de inclusão. Talvez por isso, os autores tenham sugerido que o benefício da TRC em pacientes com IC e QRS estreito, selecionados por critérios ecocardiográficos, seria controverso e ainda incerto (BESHAI *et al.*, 2007).

Outro recente estudo multicêntrico não randomizado, o ESTEEM-CRT, englobou pacientes com QRS estreito (<120 ms) e critério de DV baseado no desvio padrão dos 12 segmentos maior que 28,7 ms. Também, não encontraram alterações significativas nas variáveis-respostas definidas para o estudo ou entre as medidas de DV realizadas imediatamente após a TRC e nos seis meses subseqüentes (LEON *et al.*, 2008).

Análise semelhante também foi realizada pelo estudo francês DESIRE, que avaliou pacientes com as indicações clássicas para a TRC, mas com QRS estreito ou intermediário. Ao contrário do ReThinQ, foram utilizadas neste estudo, medidas mais simples de DV, entre elas, o TPEVE e a DifTPEVE-VD. Os autores observaram resposta favorável à ressincronização em 70% dos pacientes com DV e em 42% daqueles sem esta alteração ($p < 0,04$). Talvez, o emprego de técnicas mais simples para a análise de DV possa ter contribuído para a seleção dos pacientes que responderam à ressincronização. Entretanto, limitações do estudo devem ser consideradas; entre elas, o fato de não ser randomizado e o pequeno tamanho da amostra estudada ($n=51$) (CAZEAU *et al.*, 2008).

ABRAHAM e ABRAHAM (2008) em suas considerações sobre o papel do ecocardiograma na seleção de candidatos à TRC, questionam se a velocidade tecidual, mensurada pela técnica da TDI/TSI, seria o melhor índice

para a avaliação da atividade mecânica ventricular. Segundo os autores, a velocidade tecidual indica meramente o sentido da movimentação cardíaca e concluem que o coração não apenas se move, mas se deforma. Por isso, recentes trabalhos já indicam a medida do *strain* e *strain rate*, que avaliam essa deformação, como medidas superiores à TDI/TSI, apesar de estes índices também apresentarem suas limitações técnicas (ABRAHAM *et al.* 2007). Entretanto, os próprios autores reconhecem que a TDI e sua variante TSI não devem ser consideradas técnicas improdutivas para a análise de DV, e sugerem a busca de avanços tecnológicos que tornem a análise menos dependente do operador, aprimorando, assim, sua reprodutibilidade e aplicabilidade clínica.

Conclui-se portanto, que muitas técnicas ecocardiográficas têm sido propostas para quantificar a dissincronia mecânica do VE, especialmente nos estudos envolvendo a TRC, e que embora existam controvérsias entre vários autores, as técnicas mais simples e rotineiras, ainda apresentam bom desempenho em avaliações multicêntricas. Em concordância com estas observações, o presente estudo identificou, em cerca de 90% da amostra, dissincronia intraventricular, através da medida do TPEVE. Além disto, analisando-se esta medida, demonstrou-se que a dissincronia intraventricular é um preditor independente do aumento de BNP. As demais medidas ecocardiográficas empregadas no estudo também identificaram, segundo os critérios atuais, alterações dissincrônicas inter e intraventriculares, revelando a elevada frequência do dissincronismo ventricular em portadores de MP com EAPVD.

Considerando-se que trabalhos prévios verificaram que aumentos de BNP associam-se a um maior comprometimento miocárdico, risco de eventos cardíacos a longo prazo e pior prognóstico (MAISEL *et al.*, 2004b; MUELLER *et al.*, 2004; SWEDBERG *et al.*, 2005), os resultados do presente estudo podem implicar em importantes conseqüências fisiopatológicas e clínicas. As observações dos estudos MOST (LAMAS *et al.*, 2002), DAVID (WILKOFF *et al.*, 2002), MADIT II (STEINBERG *et al.*, 2005) e PAVE (DOSHI *et al.*, 2005) reforçam esta afirmação. Nesses estudos, foi verificado aumento do risco de FA, insuficiência mitral e hospitalizações por IC, em pacientes com elevada porcentagem de batimentos estimulados no ventrículo direito, sugerindo que a dissincronia ventricular cria substrato anatomofuncional capaz de comprometer a função cardíaca a longo prazo. Alguns anos antes, NIELSEN *et al.* (2000) também já haviam evidenciado que a EAPVD causava alterações perfusionais segmentares do miocárdio, da estrutura celular e geometria ventricular, que poderiam contribuir para o remodelamento cardíaco e evolução clínica desfavorável. É importante ressaltar, entretanto, que comorbidades cardíacas e a presença de disfunção ventricular prévias ao implante artificial favorecem os efeitos deletérios supracitados (SWEENEY *et al.*, 2003).

Permanece portanto, o grande interesse da comunidade científica nesta área, e o conhecimento acumulado até o momento, somado ao que está por vir, será de grande utilidade na estratificação de risco dos portadores dos dispositivos eletrônicos e no refinamento do seguimento longitudinal desses pacientes. Quanto mais conhecimento as pesquisas científicas puderem estabelecer nesta área, maiores as possibilidades de que novas estratégias

terapêuticas sejam propostas, entre elas, a identificação de sítios mais eficazes de estimulação, possível utilização do BNP como instrumento para otimização de parâmetros programáveis dos dispositivos, identificação precoce de possíveis complicações resultantes da estimulação cardíaca artificial, além de novas informações que melhor definam os candidatos ideais para a ressincronização cardíaca.

6.7 Limitações do estudo

Por se tratar de estudo transversal, foram avaliados portadores de MP em um determinado momento de seu seguimento clínico, o que acarreta limitações nos resultados. Apesar de o estudo cumprir a proposta inicial, baseada na busca de alguma relação entre o BNP e medidas de dissincronia ventricular, os resultados obtidos não permitem incorporar até o momento, a dosagem deste peptídeo no seguimento clínico rotineiro dos portadores de MP com EAPVD. Seria necessário outro delineamento do estudo, com avaliações dos níveis de BNP e medidas de dissincronia ventricular, antes e após o implante do dispositivo eletrônico. É necessário considerar, ainda, que o BNP foi avaliado em conjunto com medidas de dissincronia ventricular cujos trabalhos, ainda não definiram quais seriam os melhores índices e técnicas ecocardiográficas mais apropriadas para a sua análise, sendo exatamente este o motivo da não inclusão das medidas de dissincronia propostas até então, nas Diretrizes atuais de ressincronização cardíaca (EPSTEIN *et al.*, 2008).

Limitações inerentes à técnica da *Tissue Synchronization Imaging* devem ser ressaltadas. É importante salientar que no início do projeto, a técnica supracitada estava sendo realizada pela primeira vez no serviço de ecocardiografia utilizado para o estudo. O aparelho ecocardiográfico e seu *software* específico tinham sido recentemente adquiridos. E para tudo que é novo, pressupõe-se uma curva de aprendizado. Com a progressão do estudo, a análise tornou-se cada vez mais ágil, e as dúvidas que surgiram durante o processo, foram confrontadas com a literatura específica. Curiosamente, as incertezas e dificuldades técnicas observadas durante o estudo foram as mesmas relatadas por outros pesquisadores, em vários centros de pesquisa. Destacam-se, entre elas, curvas sistólicas nem sempre contidas dentro do intervalo ejetivo; múltiplos picos resultantes de um mesmo segmento miocárdico e, em algumas ocasiões, ao invés de um pico bem definido, um platô, que dificultava a determinação do ponto ideal para a medida da dissincronia. Esses resultados foram analisados nos estudos multicêntricos e a partir do início de 2008, os estudiosos na área confirmaram as dificuldades técnicas inerentes ao método da TSI e sua contribuição na variabilidade das medidas de dissincronia ventricular.

7 CONCLUSÕES

Principais conclusões do estudo:

- Dissincronias inter e intraventricular foram identificadas em elevada frequência nos portadores de marca-passo com estimulação apical do VD, estáveis clinicamente, sem disfunção importante do ventrículo esquerdo;
- A dissincronia intraventricular, representada pela medida do tempo pré-ejetivo do VE, apresentou-se como um preditor independente do aumento dos níveis de BNP;
- Apesar da utilidade das diversas técnicas ecocardiográficas empregadas no estudo, incluindo a *Tissue Synchronization Imaging* (TSI), em quantificar a dissincronia ventricular, com exceção do tempo pré-ejetivo do VE, não se evidenciou, neste grupo de pacientes, associação das demais medidas de dissincronia com o BNP;
- Não houve diferenças significativas entre as variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas analisadas entre os grupos de chagásicos e não-chagásicos e os modos de estimulação, DDD e VVI;

- A função sistólica do ventrículo direito, avaliada por meio do *strain* e *strain rate*, mostrou-se preservada em pacientes submetidos à estimulação cardíaca artificial do ventrículo direito.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAHAM, J.; ABRAHAM, T.P. Is echocardiographic assessment of dyssynchrony useful to select candidates for cardiac resynchronization therapy? *Echocardiography is useful before cardiac resynchronization therapy if QRS duration is available. Circ. Cardiovasc. Imaging*, v. 1, p. 79-85, 2008.
2. ABRAHAM, T.P.; DIMAANO, V.L.; LIANG, H.Y. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation*, v. 116, p. 2597-2609, 2007.
3. ABRAHAM, W.; HAYES, D. Cardiac resynchronization therapy for heart failure: review. *Circulation*, v. 108, p. 2596-2603, 2003.
4. ANDERSEN, H.R. *et al.* Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet*, v. 350, n. 9086, p. 1210-1216, 1997.
5. ANDERSEN, H.R. *et al.* Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation*, v. 98, n. 13, p. 1315 –1321, 1998.
6. ANDERSON, L.J.; MIYAZAKI, C.; SUTHERLAND, G.R.; OH, J.K. Patient selection and echocardiographic assessment of dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, v. 119, p. 2009-2023, 2008.
7. BALDASSERONI, S. *et al.* and the Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am. Heart J.*, v. 143, p. 398-405, 2002.
8. BARBOSA, M.M. *et al.* N-terminal proBNP levels in patients with Chagas disease: A marker of systolic and diastolic dysfunction of left ventricle. *Eur. J. Echocardiogr.*, v. 8, n. 3, p. 204-212, 2007.
9. BAX, J.J. *et al.* Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 44, n. 1, p. 1-9, 2004a.
10. BAX, J.J. *et al.* Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 44, n. 9, p. 1834-1840, 2004b.
11. BAX, J.J. *et al.* Cardiac resynchronization therapy: part 1—issues before device implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 46, p. 2153-2167, 2005.

12. BESHAI, J.F. *et al.* Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes (The RethinQ Study Investigators). *N. Engl. J. Med.*, v. 357, n.13, p. 2461-2471, 2007.
13. BLEEKER, G.B. *et al.* Relative merits of M-mode echocardiography and tissue Doppler imaging for prediction of response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, v. 99, p. 68 –74, 2007.
14. BORDACHAR, P. *et al.* Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation. *Heart*, v. 89, p. 1401-1405, 2003.
15. BURKE, M.A.; COTTS, W.G. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail. Rev.*, v. 12, p. 23–36, 2007.
16. CAZEAU, S.J. *et al.* Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: The DESIRE study. *Eur. J. Heart Fail.*, v. 10, p. 273–280, 2008.
17. CHUNG, E.S. *et al.* Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*, v. 20, p. 2608-2616, 2008.
18. CLELAND, J.G. *et al.* The Euro Heart Failure survey of the EUROHEART survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. The study group on Heart failure of the European Society of Cardiology. The Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York. *Eur. J. Heart Fail.*, v. 2, n. 2, p. 123–32, 2000.
19. CLELAND, J.G. *et al.* On behalf of The CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur. J. Heart Fail.*, v. 3, n. 4, p. 481-489, 2001.
20. CLELAND, J.G. *et al.* The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. Cardiac Resynchronization - Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, v. 352, n. 15, p. 1539-49, 2005.
21. CLERICO, A.; DEL RY, S.; GIANNESI, D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. *Clin. Chem.*, v. 46, n. 10, p. 1529-1534, 2000.

22. CLERICO, A. *et al.* Analytical performance and diagnostic accuracy of immunometric assays for the measurement of plasma B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP. *Clin. Chem.*, v. 51, n. 2, p. 445-447, 2005.
23. COHN, J.N.; TOGNONI, G.; GLAZER, R.D.; SPORMANN, D. Baseline demographics of the valsartan heart failure trial. *Eur. J. Heart. Fail.*, v. 2, n. 4, p. 439-446, 2000.
24. DANIELS, L.B. *et al.* How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure: results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am. Heart J.*, v. 151, p. 999-1005, 2006.
25. DANIELS, L.B.; MAISEL, A.S. Natriuretic Peptides. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 50, n. 25, p. 2357-2368, 2007.
26. DE BOLD, A.J.; BORENSTEIN, H.B.; VERESS, A.T.; SONNENBERG, H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sciences*, v. 28, p. 89-94, 1981.
27. DE LEMOS, J.A.; McGUIRE, D.K.; DRAZNER, M.H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*, v. 362, n. 9380, p. 316-322, 2003.
28. DÍAZ-INFANTE, E. *et al.* Usefulness of ventricular dyssynchrony measured using M-Mode echocardiography to predict response to resynchronization therapy. *Am. J. Cardiol.*, v. 100, n. 1, p. 84-89, 2007.
29. DILAVERIS, P. *et al.* Upgrade to biventricular pacing in patients with pacing-induced heart failure: can resynchronization do the trick? *Europace*, v. 8, p. 352-357, 2006.
30. DOSHI, R. *et al.* Left ventricular-based cardiac stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation (The PAVE Study). *J Cardiovasc. Electrophysiol.*, v. 16, p. 1160-1165, 2005.
31. EL-CHAMI, M.F. *et al.* The use of echocardiography for the evaluation of dyssynchrony. *Am. J. Med. Sciences*, v. 331, n. 6, p. 315-319, 2006.
32. EPSTEIN, A.E. *et al.* ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm*, v. 5, n. 6, p. e1 - e62, 2008.
33. ESPINER, E.A. *et al.* Natriuretic hormones. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 24, n. 3, p. 481-509, 1995.

34. FEIGENBAUM, H.; ARMSTRONG, W.F.; RYAN, T. *Ecocardiografia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 729 p.
35. FISCHER, Y. *et al.* Evaluation of a new, rapid bedside test for quantitative determination of B-type natriuretic peptide. *Clin. Chem.*, v. 47, n. 3, p. 591-594, 2001.
36. FLEMING, D. *et al.* Assessment of color Doppler tissue imaging using yest phantoms. *Ultrasound Med. Biol.*, v. 20, p. 937-951, 1994.
37. FRANÇA, J.L.; VASCONCELLOS, A.C. *Manual para normalização de publicações técnico-científicas*. 7.ed. Belo Horizonte: Ed. UFMG, 2004. 242 p.
38. GALIÈ, N. *et al.* Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, v. 25, p. 2243-2278, 2004.
39. GALVANI, M.; FERRINI, D.; OTTANI, F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur. J. Heart Fail.*, v. 6, n. 3, p. 327-333, 2004.
40. GORCSAN, J. Role of echocardiography to determine candidacy for cardiac resynchronization therapy. *Curr. Opin. Cardiol.*, v. 23, n. 1, p.16-22, 2008.
41. GORCSAN, J. *et al.* Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting—A report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony writing group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, v. 21, n. 3, p. 191-213, 2008.
42. GRINES, C.L. *et al.* Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*, v. 79, p. 845-853, 1989.
43. HALL, C. Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP. *Eur. J. Heart Fail.*, v. 6, n. 3, p. 257-260, 2004.
44. HAMMERER-LERCHER, A. *et al.* Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin. Chim. Acta*, v. 310, n. 2, p. 193-197, 2001.

45. HOLMES, S.J. *et al.* Renal, endocrine and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 76, n.1, p. 91-96, 1993.
46. HOSODA, K. *et al.* Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart production in the ventricle. *Hypertension*, v. 17, n. 6, p. 1152-1155, 1991.
47. ICHIKI, H. *et al.* Effect of right ventricular apex pacing on the Tei index and brain natriuretic peptide in patients with a dual-chamber pacemaker. *PACE*, v. 29, n. 9, p. 985-990, 2006.
48. IWANAGA, Y. *et al.* B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure. Comparison between systolic and diastolic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 47, p. 742–748, 2006.
49. KANGAWA, K.; MATSUO, H. Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 118, n. 1, p. 131-139, Jan., 1984.
50. KNUDSEN, C. *et al.* Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 46, p. 838–844, 2005.
51. KOLLER, K.J.; GOEDDEL, D.V. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*, v. 86, n. 4, p. 1081-1088, 1992.
52. KOSOWSKY, B.D. *et al.* Atrial fibrillation produced by atrial stimulation. *Circulation*, v. 37, n. 1, p. 70-74, 1968.
53. LAMAS, G.A. *et al.* Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, v. 346, n. 24, p. 1854-1862, 2002.
54. LAMAS, G.A. *et al.* Evidence base for pacemaker mode selection - from physiology to randomized trials. *Circulation*, v. 109, p. 443–451, 2004.
55. LATINI, R. *et al.* Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*, v. 106, n. 19, p. 2454-2458, 2002.
56. LATOUR-PEREZ, J. *et al.* Accuracy of B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis of left ventricular dysfunction and heart failure: a systematic review. *Eur. J. Heart Fail.*, v. 8, n. 4, p. 390–399, 2006.

57. LECLERCQ, C.; KASS, D.A. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 39, n. 2, p. 194-201, 2002.
58. LECLERCQ, C.; HARE, J.M. Ventricular resynchronization: current state of the art. *Circulation*, v. 109, n. 3, p. 296-299. 2004.
59. LEE, M.A. *et al.* Effects of longterm ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 24, p. 225-232, 1994.
60. LEON, A.R. *et al.* Chronic evaluation of CRT in narrow QRS patients with mechanical dyssynchrony from a multicenter study: ESTEEM-CRT. *Heart Rhythm*, v. 5 (5S), S23-S24, 2008.
61. LEVIN, E.R.; GARDNER, D.G.; SAMSON, W.K. Mechanisms of Disease: Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* v. 339, n. 5, p. 321-328, 1998.
62. LUKOWICZ, T. *et al.* BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: importance of left ventricular hypertrophy. *Eur. J. Heart. Fail.*, v. 7, p. 525-531, 2005.
63. MAACK, T. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq. Bras. Endoc. Metab.*, v. 50, n. 2, p.198-207, 2006.
64. MACHIN, D.; CAMPBELL, M.; FAYERS, P.; PINOL, A. *Sample size tables for clinical studies*, 2nd Edition. London, Edinburgh, Malden and Carlton: Blackwell Science 1997.
65. MAISEL, A.S. *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.*, v. 347, n. 3, p. 161-167, 2002.
66. MAISEL, A.S. *et al.* Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 41, p. 2010-2017, 2003.
67. MAISEL, A.S. *et al.* Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: Results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am. Heart J.*, v. 147, p.1078-1084, 2004a.
68. MAISEL, A. *et al.* Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 44, p.1328-1333, 2004b.

69. MARCUS, G.M. *et al.*, Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 46, n. 12, p. 2208-2214, 2005.
70. MARQUES, D.S.O. *et al.* Avaliação de pacientes assintomáticos com forma crônica de doença de Chagas através da análise do eletrocardiograma dinâmico, ecocardiograma e peptídeo natriurético tipo B. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 87, n. 3, p. 336-343, 2006.
71. McCULLOUGH, P.A. *et al.* B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure. *Circulation*, v. 106, p. 416-422, 2002.
72. McCULLOUGH, P.A. *et al.* Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.*, v. 10, p. 198–204, 2003a.
73. McCULLOUGH, P.A. *et al.* B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly multinational study. *Am. J. Kid. Dis.*, v. 41, p. 571–579, 2003b.
74. McGRATH, M.F.; DE BOLD, A. J. Determinants of natriuretic peptide gene expression. *Peptides*, v. 26, n. 6, p. 933-943, 2005.
75. MELO, C.S. Temas de Marca-passo. 2.ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2004. 478 p.
76. MELO, R.B.; PARENTE, G.B.O.; VICTOR, E.G. Determinação do peptídeo natriurético cerebral humano em portadores de doença de Chagas. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 84, n. 2, p. 137-140, 2005.
77. MENARDI, E. *et al.* Cardiac resynchronization therapy modifies the neurohormonal profile, hemodynamic and functional capacity in heart failure patients. *Arch. Med. Res.*, v. 39, n. 7, p. 702-708, 2008.
78. MOLHOEK, S.G. *et al.* Atrial and brain natriuretic peptides as markers of response to resynchronisation therapy. *Heart*, v. 90, p. 97–98, 2004.
79. MOSS, A.Z. *et al.* Prophylatic implatation of a defibrillator in a patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, v. 346, n. 12, p. 877-883, 2002.
80. MUELLER, C. *et al.* Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N. Engl. J. Med.*, v. 350, p. 647-654, 2004.

81. MUELLER, C. *et al.* The use of B-type natriuretic peptide in the management of elderly patients with acute dyspnea. *J. Inter. Med.*, v. 258, n.1, p. 77–85, 2005.
82. MUELLER, C. *et al.* Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *Am. Heart J.*, v. 151, p. 471–477, 2006.
83. MUELLER, C. *et al.* The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss Med, Wkly.*, v. 137, n. 1-2, p. 4-12, 2007.
84. NAHLAWI, M. *et al.*, Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* , v. 44, n. 9, p. 1883-1888, 2004.
85. NAKAO, K. *et al.* Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *J. Hypertens.*, v. 10, n.9, p. 907-912, 1992a.
86. NAKAO, K. *et al.* Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptides receptors. *J. Hypertens.*, v. 10, n. 10, p. 1111-1114, 1992b.
87. NAKAYAMA, T. The genetic contribution of the natriuretic peptide system to cardiovascular diseases. *Endoc. J.*, v. 52, n. 1, p.11-21,2005.
88. NIELSEN, J.C. *et al.* Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long-term single chamber or dual chamber pacing—effect of pacing mode and rate. *J Am Coll Cardiol.*, v. 35, p. 1453–1461, 2000.
89. PACKER, M. *et al.* Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.*, v. 106, p. 2194-2199, 2002.
90. PARK, R.C.; LITTLE, W.C.; O'ROURKE, R.A. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dogs. *Circ. Res.*, v. 57, p. 706-717, 1985.
91. PASTORE, C.A. *et al.* Ativação elétrica ventricular na resincronização cardíaca caracterizada pelo mapeamento eletrocardiográfico de superfície. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 88, n. 3, p. 251-257, 2007.
92. PENICKA, M. *et al.* Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation*, v. 109, p. 978-983, 2004.

93. PESCHAR, M. *et al.* Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 41, p. 1218-1226, 2003.
94. PFISTER, R.; SCHNEIDER, C.A. Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives? *Clin. Chim. Acta*, v. 349, n. 1-2, p. 25-38, 2004.
95. PITZALIS, M.V. *et al.* Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 40, p. 1615-1622, 2002.
96. PITZALIS, M.V. *et al.* Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 45, p. 65-69, 2005.
97. PRINZEN, F.W. *et al.* Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, v. 259, n. 2, p. H300–H308, 1990.
98. REDFIELD, M.M., *et al.* Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 40, n. 5, p. 976–982, 2002.
99. RIBEIRO, A.L. *et al.* Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas's disease. *Lancet*, v. 360, n. 9331, p. 461-462, 2002.
100. RIBEIRO, A.L. *et al.* Brain natriuretic peptide based strategy to detect left ventricular dysfunction in Chagas disease: A comparison with the conventional approach. *Int. J. Cardiol.*, v. 109, n. 1, p. 34-40., 2006.
101. RINCON, L.G. *et al.* Perfil clínico de pacientes chagásicos e não-chagásicos portadores de marca-passo cardíaco artificial. *Soc. Bras. Med. Tropical*, v. 39, n. 3, p. 245-249, 2006.
102. ROCHA, M.O.; TEIXEIRA, M. M.; RIBEIRO, A. L. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, v. 5, n. 4, p. 727-743, 2007.
103. RUSKOAHO, H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr. Rev.*, v. 24, n. 3, p. 341-356, 2003.
104. SADE, L.E. *et al.* Quantification of radial mechanical dyssynchrony in patients with left bundle branch block and idiopathic dilated cardiomyopathy without conduction delay by tissue displacement imaging. *Am. J. Cardiol.*, v. 94, p. 514-518, 2004.

105. SAHN, D.J. *et al.* Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, v. 58, n. 6, p. 1072-1083, 1978.
106. SHARMA, A.D. *et al.* and the DAVID Investigators. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID Trial. *Heart Rhythm*, v. 2, n. 8, p. 830-834, 2005.
107. SPRAGG, D.D.; KASS, D.A. Pathobiology of left ventricular dyssynchrony and resynchronization. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, v. 49, p. 26-41, 2006.
108. STEINBERG, J.S. *et al.* The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the Multicenter Automatic Defibrillator Trial II. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, v. 16, p. 359-365, 2005.
109. SUDOH, T. *et al.* A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*, v. 332, p. 78-81, 1988.
110. SUTHERLAND, G.R. *et al.* Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, v. 7, p. 441-458, 1994.
111. SWEDBERG, K. *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology. *Euro. Heart J.*, v. 26, p. 1115-1140, 2005.
112. SWEENEY, M.O. *et al.* Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*, v. 107, n. 23, p. 2932-2937, 2003.
113. SWEENEY, M.O.; HELLKAMP, A.S. Baseline and post-implant risk scores for predicting heart failure hospitalization during pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Heart Rhythm*, v. 2, n. 5, S75-S76, 2005.
114. SWEENEY, M.D.; PRINZEN, W. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 47, n. 2, p. 282-288, 2006.
115. TOFF, W.D.; CAMM, A.J.; SKEHAN, J.D. for the United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events (UKPACE) Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N. Engl. J. Med.*, v. 353, p.145-155, 2005.

116. VANDERHEYDEN, M.; BARTUNEK, J.; GOETHALS, M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects.: *Eur. J. Heart Fail.*, v. 6, p. 261-268, 2004.
117. VERNOOY, K.; VERBEEK, X.A.A.M.; PESCHAR, M.; PRINZEN, F.W. Relation between abnormal impulse conduction and heart failure. *J. Interv. Cardiol.*, v. 16, n. 6, p. 557-562, 2003.
118. VOGESER, M.; JACOB, K. B-type natriuretic peptide (BNP): validation of an immediate response assay. *Clin. Lab.*, v. 47, n. 1-2, p. 29-33, 2001.
119. WANG, R. *et al.* Blood B-type natriuretic peptide changes in different periods and different cardiac pacing modes. *Int. Heart J.*, v. 46, n. 6, p.1015-1022, 2005.
120. WANG, T.J. *et al.* Plasma natriuretic peptide levels and the risks of cardiovascular events and death. *N. Engl. J. Med.*, v. 350, n. 7, p. 655-663, 2004.
121. WATANABE, S. *et al.* Myocardial stiffness is an important determinant of the plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with both diastolic and systolic heart failure. *Euro. Heart J.*, v. 27, p. 832-838, 2006.
122. WILKINS, M.R.; REDONDO, J.; BROWN, L.A. The natriuretic peptide family. *Lancet*, v. 349, n. 9061, p. 1307-1310, 1997.
123. WILKOFF, B.L. *et al.* Dual chamber pacing or ventricular back-up pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.*, v. 288, n. 24, p. 3115-3123, 2002.
124. WILKOFF, B.L. *et al.* HRS/EHRA Expert Consensus on the Monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs): Description of Techniques, Indications, Personnel, Frequency and Ethical Considerations. *Heart Rhythm*, v. 5, n. 6, p. 907-925, 2008.
125. WOODS, R.L. Cardioprotective functions of atrial natriuretic peptide and B-Type natriuretic peptide: a brief review. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, v. 31, n. 11, p. 791-794, 2004.
126. WU, X. *et al.* Plasma natriuretic peptide levels and daily physical activity in patients with pacemaker implantation. *Jpn Heart J.*, v. 42, n. 4, p. 471-482, 2001.

127. YANDLE, T.G. Minisymposium: the natriuretic peptides hormones. Biochemistry of natriuretic peptides. *J. Intern. Med.*, v. 235, n. 6, p. 561-576, 1994.
128. YU, C.M. *et al.* High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart*, v. 89, p. 54–60, 2003a.
129. YU, C.M. *et al.* Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, v. 91, p. 684–688, 2003b.
130. YU, C.M. *et al.* A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 45, p. 677–684, 2005.
131. YU, C.M. *et al.* Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 48, p. 2251-2257, 2006.


ANEXOS

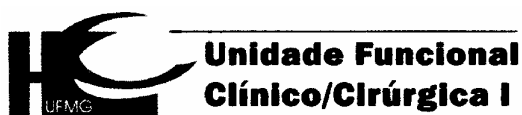
UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP**Parecer nº. ETIC 241/07****Interessado(a): Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina-UFMG****DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 13 de junho de 2007, o projeto de pesquisa intitulado "**Correlação entre a dissincronia ventricular e a resposta neurohumoral em portadores de marcapasso**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP-UFMG



**PARECER SOBRE PROJETO DE PESQUISA
DECLARAÇÃO DE APOIO INSTITUCIONAL**

TÍTULO DO PROJETO: "CORRELAÇÃO ENTRE A DISSINCRONIA VENTRICULAR E A RESPOSTA NEUROHUMORAL EM PORTDORES DE MARCA PASSO"

**AUTORES: CLÁUDIA DRUMOND GUIMARÃES ABREU
ANTÔNIO LUIZ PINHO RIBEIRO
MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES**

Declaro que li o projeto, cujo mérito e relevância são evidentes, e que ele tem condições de ser realizado no Hospital das Clínicas, dentro da UF CC1, com resultados que deverão beneficiar os pacientes e o Serviço de Cardiologia como um todo.

Belo Horizonte, 19 de abril de 2007.

Profa. Valéria Maria Augusto
Gerente da UF CC1

**Valéria Maria Augusto
PNEUMOLOGIA
CLÍNICA MÉDICA
CRM 8839**

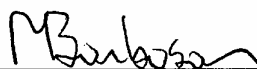
DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Belo Horizonte, 23 de maio de 2007

Com o objetivo de atender às exigências para a obtenção de parecer da Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, as representantes da instituição abaixo citada, envolvida no projeto de pesquisa intitulado "*CORRELAÇÃO ENTRE A DISSINCRONIA VENTRICULAR E A RESPOSTA NEUROHUMORAL EM PORTADORES DE MARCAPASSO*" declaram estar cientes e de acordo com o seu desenvolvimento nos termos propostos, lembrando aos pesquisadores que no desenvolvimento do referido projeto de pesquisa, serão cumpridos os termos da resolução 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde.



Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes
Co-orientadora responsável pelo projeto



Dra. Márcia de Melo Barbosa
Diretora do Serviço de Ecocardiografia –ECOCENTER
Hospital SOCOR
Av. Contorno 10500/CEP 30110-140
Belo Horizonte/Minas Gerais

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. **Pesquisadores:**
 - Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627-Unidade Administrativa II - 2º andar / sala 2005 - (31) 3499-4592
 - Orientador: Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Tel: (31) 3248-9617.
 - Mestranda: Dra. Cláudia Drummond G. Abreu : (31) 3248-9617 / cdga@hc.ufmg.br
2. **Título do projeto de pesquisa:** Correlação entre a dissincronia ventricular e a resposta neurohumoral em portadores de marcapasso.
3. **Objetivos:** Avaliar qual a repercussão da estimulação da câmara direita do coração pelo marcapasso, sobre o funcionamento do músculo cardíaco, através do ecocardiograma e da dosagem de um marcador cardíaco no sangue.
4. **Procedimentos:** Você, que é portador de marcapasso, foi convidado a participar desta pesquisa. Inicialmente faremos uma rápida entrevista com perguntas sobre o seu problema cardíaco. A seguir, colheremos uma pequena amostra de seu sangue. O exame de sangue será colhido com material adequado e descartável, por um profissional experiente, já acostumado a coletar sangue no hospital. A seguir, será feito um exame de ecocardiograma por um cardiologista experiente. O ecocardiograma é um ultra-som do coração, um exame simples, que permite avaliar o tamanho do seu coração, as válvulas cardíacas, o posicionamento dos fios do marcapasso, além de fornecer inúmeras outras informações a respeito do funcionamento do seu coração.

Todos os exames serão gratuitos e os resultados estarão à sua disposição. Os pesquisadores se comprometem a preservar a sua privacidade, seu conforto e bem estar, além do sigilo sobre seus dados pessoais e clínicos. Os resultados desse estudo poderão ser publicados e apresentados em congressos científicos, mas a identidade dos indivíduos envolvidos será mantida em sigilo.
5. **Benefícios:** O principal benefício da pesquisa é avaliar se após o implante do marcapasso, o funcionamento do músculo do seu coração está adequado, através do exame de ecocardiograma e da dosagem de um marcador da função cardíaca no seu sangue.
6. **Riscos:** Os riscos potenciais à sua integridade física e mental serão mínimos, já que todas as etapas da pesquisa serão realizadas por profissionais capacitados e comprometidos com o seu bem estar. Os possíveis riscos na coleta de sangue incluem desconforto leve, sangramento discreto e/ou manchas no local da punção e, muito raramente, desmaios e infecção. Os demais exames cardiológicos não estão associados a riscos significativos.
7. **Direito de recusa:** Sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em dele participar, ou o seu desligamento durante o desenvolvimento da pesquisa, não acarretará quaisquer prejuízos sobre o seu atendimento.
8. **Consentimento:**
 Eu, após ler e compreender as informações sobre a avaliação que será realizada, concordo em participar desta pesquisa.

 Nome do participante

 Assinatura do participante e data

 Nome do membro da equipe

 Assinatura do membro da equipe e data

 Nome da testemunha

 Assinatura da testemunha e data

APÊNDICES

(Apêndice A)

Dissincronia ventricular e BNP em portadores de marcapasso

(Ficha clínica para seleção inicial da amostra)

Laboratório de Marcapasso – Hospital das Clínicas UFMG
Serviço de Ecocardiografia do Hospital Socor -Ecocenter

Data: ____ / ____ / ____

IDENTIFICAÇÃO:

Nome:		Idade:	Número:
Endereço:		Cidade:	CEP:
Telefone:	Contato:	Superfície Corpórea:	
Data Nascimento: ____/____/____	Sexo: 1- M <input type="checkbox"/> 2- F <input type="checkbox"/>	Cor: 1-Parda <input type="checkbox"/> 2- Branca <input type="checkbox"/> 3- Negra <input type="checkbox"/>	
Data do Implante: ____/____/____			

DADOS DO IMPLANTE:

Tempo de Implante	_ _ _ _ meses					_	
Ritmo pré-implante	1 - DNS	2 - BAV 2º grau tipo II ou avançado	3 - BAVT	4 -Bradicardia sintomática	5 - SVV/ SSC	_	
Modo estimulação	1-VVI	2 - VVIR	3 - DDD	4 - DDDR	5 - VDD	6 -VDDR	_
% PV	_ _ _ _ %					_	
% PA	_ _ _ _ %					_	

HISTÓRIA CLÍNICA:

Doença de Chagas	1– Ausente	2 - Presente	_
HAS	1– Ausente	2 - Presente	_
Evento coronariano prévio	1– Ausente	2 - Presente	_
DPOC ou Doenças Pulmonares	1– Ausente	2 - Presente	_
Doença Renal	1– Ausente	2 - Presente	_
D. Mellitus	1 - Ausente	2- Presente	_

EXAME CLÍNICO:

Trabalho:	1 – Leve	2 – Moderado	3 – Pesado	4 – Muito Pesado	9 – S.I.	<input type="checkbox"/>	
Classe Funcional (NYHA)	1- Classe I (sem limitações e sintomas p/atividades físicas habituais)		2 – Classe II (limitação leve e presença de sintomas com atividades físicas habituais)		3 – Classe III (limitação importante e sintomas com atividades físicas mais leves que as habituais)		<input type="checkbox"/>
Sinais de IVD:	1– Ausente			2 – Presente		<input type="checkbox"/>	
Freq. Cardíaca	_ _ _ _ bpm					<input type="checkbox"/>	
P. A. Sistólica:	_ _ _ _ mmHg					<input type="checkbox"/>	
P. A. Diastólica:	_ _ _ _ mmHg					<input type="checkbox"/>	
Ausculta Pulmonar:	1- Normal			2 - Alterada		<input type="checkbox"/>	
Ausculta Cardíaca:	1- Normal			2 - Alterada		<input type="checkbox"/>	
Sopro Patológico:	1- Não			2 - Sim		<input type="checkbox"/>	
Medicamentos:	Diuréticos	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	Antag. aldosterona	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	IECA	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	Digital	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	Amiodarona	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	Anticoagulante	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	β-bloqueador	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	BRAS	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	Bloq. Canais Cálcio	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
	AAS	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>	
Outros	1- Sim		2- Não		<input type="checkbox"/>		
Bulha Acessória:	1 – Ausente	2 – B3	3 – B4	4 – Ambos		<input type="checkbox"/>	

OBSERVAÇÕES:

(Apêndice B)

Dissincronia ventricular e BNP em portadores de marcapasso

Laboratório de Marcapasso – Hospital das Clínicas/UFMG
Serviço de Ecocardiografia do Hospital Socor -Ecocenter

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

NÚMERO : _____ FITA/DVD : _____ DATA: ___ / ___ / ___

PESO: _____ (Kg) ALTURA: _____ (cm) SC: _____ (m²) FC: _____ (bpm)

Medidas – Modo M		Doppler :		Ventrículo Direito	
		Fluxo Mitral:		Dilatação VD	
VD (mm)	□□□	E (cm/s)	□□□□	1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4-Importante	□□
Ved (mm)	□□□	A (cm/s)	□□□□	Hipocontratilidade	
Ves (mm)	□□□	E/A	□□□	1- Sim 2-Não	□□
SIV (mm)	□□□	DT (ms)	□□□□	Fração de ejeção - VD	
PP (mm)	□□□	A dur. (ms)	□□□□	VDF (ml)	□□□
FE (%)	□□□	Triv (ms)	□□□□	VSF (ml)	□□□
FS (%)	□□□	DP/DT(mmHg)	□□□□	FE:	□□□
Ao (mm)	□□□	Tac.F.P.(ms)	□□□□	A-VD (cm2)	□□□
AE (mm)	□□□	Vmáx IT(cm/s)	□□□□	Índice: A:	□□□
SIV/PP (ms)	□□□	PSAP (mmHg)	□□□	B:	□□□
				Índice:	□□□
		Regurgitações Valvares:		Doppler tissular do VD (Basal RV free wall)	
		IM : 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	<input type="checkbox"/>	E' (cm/s)	□□□
		IAo : 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	<input type="checkbox"/>	A' (cm/s)	□□□
		IT : 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	<input type="checkbox"/>	S (cm/s)	□□□
				TASVD (ms)	□□□
				Strain (%)	□□□
				SR (1/s)	□□□

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

NÚMERO :

FITA/DVD :

DATA: ___/___/___

Bidimensional - Medidas		Ventriculo Esquerdo		Dissincronia	
FE Simpson (%)	_ _	Doppler tissular Pulsado (SIV)		Dissincronia inter-ventricular	
		E' (cm/s)	_ _	Pre-ejetivo VE (ms)	_ _
Volume AE (ml):	_ _	A' (cm/s)	_ _	Pre-ejetivo VD (ms)	_ _
		S (cm/s)	_ _	Diferença:	_ _
Índice AE	_ _	TASVE (ms)	_	Dissincronia intra-ventricular	
		Aneurisma Apical	_ _	4C: Infero-septal	
		1-Sim 2-Não		Basal:	_ _ _
		Trombo Apical	_	Medial:	_ _ _
		1-Sim 2-Não		Antero-lateral	
		Déficit Contrátil Seg.	_	Basal:	_ _ _
		1-Sim 2-Não		Medial:	_ _ _
				2C: Anterior:	
				Basal:	_ _ _
				Medial:	_ _ _
				Inferior:	
				Basal:	_ _ _
				Medial:	_ _ _
				3C: Antero-Septal:	
				Basal:	_ _ _
				Medial:	_ _ _
				Ífero-lateral:	
				Basal:	_ _ _
				Medial:	_ _ _
				Mean (ms)	_ _ _
				SD (ms)	_ _ _
				Máxima diferença (ms)	_ _ _