

*IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DA MECÂNICA VENTRICULAR NO CONTEXTO DA TERAPÊUTICA DE
RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA*

Abstract: The staggering number of non-responders to cardiac resynchronization therapy (CRT) led the search for new inclusion criteria. Echocardiography has been suggested to provide the tool to improve the selection of patients to this therapy. Despite the failure of the Doppler-based techniques, new strategies based on speckle-tracking echocardiography (ST) seems to be a better approach to quantify dyssynchrony, and hence maybe capable of improving selection criteria. The aim of the present review are to descried the usefulness of ST in the context of CRT

Keywords: terapêutica de ressincronização cardíaca, insuficiência cardíaca, tratamento, dispositivos, ecocardiografia, mecânica ventricular, *speckle tracking*

Índice

Introdução	5
Metodologias ecocardiográficas derivadas do estudo Doppler clássico, e do Doppler tecidual para avaliação da dissincronia	10
Tissue Synchronization Imaging	13
Estudo PROSPECT	13
Dissincronia elétrica vs dissincronia mecânica	15
Mecânica ventricular.....	17
Ciclo cardíaco	18
Mecânica de twist	20
Deformação miocárdica vs função	21
Avaliação da deformação ventricular global.....	23
Volumes	23
Deformação miocárdica regional	23
Active myocardial force generation (AFG)	24
Strain	25
Speckle-Tracking.....	27
ST-3D	28
Resultados	30
Strain	30
Speckle Tracking vs Doppler Tecidual	30
Strain radial e longitudinal do ventrículo esquerdo	31
Strain circunferencial do ventrículo esquerdo.....	38
Speckle Tracking tridimensional.....	41
Ressonância Magnética Nuclear	42
Discussão	45
Revisitando o Doppler Tecidual.....	45
Speckle Tracking-TRC	46
Resposta á TRC	47
Doentes alvo.....	49
Fibrilhação auricular vs TRC	49
Parâmetros de dissincronia	50
É relevante melhorar os critérios de seleção para TRC?	51

Conclusão	53
Agradecimentos	54
Referências bibliográficas	55
Anexos.....	61

A doença cardiovascular (DCV) no início do século XX era responsável por 10% da mortalidade global, sendo que em 2001 se tornou a principal causa de morte, quer nos países desenvolvidos, quer nos países em vias de desenvolvimento. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, em 2030 são expectáveis 23,3 milhões de mortes-ano por DCV. (1, 2)

A síndrome de insuficiência cardíaca (IC) resulta de alterações cardíacas estruturais ou funcionais, que influenciam a performance global do coração e o fornecimento adequado de oxigénio aos tecidos.

A IC compreende semiologia relacionada com a diminuição do índice cardíaco, como a astenia, a intolerância ao esforço, e a má perfusão periférica, bem como sinais e sintomas relacionados com a sobrecarga hídrica e a redistribuição vascular, como a dispneia, a ortopneia, a estase pulmonar e os edemas dos membros inferiores. Em casos extremos a IC pode apresentar-se sob uma forma de edema agudo do pulmão ou de choque cardiogénico.(3)

Em Portugal a IC crónica tem uma prevalência estimada de 1,36% no grupo etário dos 25 aos 50 anos e de 16% acima dos 80 anos.(2)

De acordo com o documento orientador da Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) para o diagnóstico de IC é necessário aliar aos sinais e sintomas previamente referidos, alterações de estrutura e ou da função cardíaca. Desta forma, após história e exame físico (3) devem ser solicitados exames complementares de acordo com a forma de apresentação (aguda vs não-aguda) da doença.(3) A ecocardiografia transtorácica (ETT) é essencial para estabelecer o diagnóstico de IC dado que permite o estudo da estrutura, da função sistólica e da função diastólica do ventrículo esquerdo (VE). (3, 4) Assim, a ETT permite fazer a distinção entre a forma de IC com função sistólica reduzida (ICFSR), e a forma com função sistólica preservada (ICFSP).

A ICFSR define-se, de acordo com um documento orientador conjunto de 2013 da *American Heart Association/American Cardiology College Foundation* (3) por sinais e sintomas

compatíveis com IC e uma fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor ou igual a 40%. Salienta-se que nestes doentes com disfunção sistólica existe também algum grau de disfunção diastólica. (3)

O diagnóstico de ICFSR é estabelecido na presença de sinais ou sintomas de IC, com uma FEVE superior a 40%, e evidência de disfunção diastólica com elevação das pressões de enchimento do VE, determinada de forma não invasiva por ETT.(4, 5) Estudos recentes revelam que a prevalência destas duas formas de IC é semelhante. (4)

No coração saudável a despolarização ventricular conduzida pela rede Purkinje ocorre em aproximadamente 40 ms, proporcionando uma contração mecânica regional e global síncrona.(4)

Nas formas de ICFSR é frequente a existência de atraso na despolarização de ambos os ventrículos. Estas alterações geralmente manifestam-se do ponto de vista eletrocardiográfico, sob a forma de um atraso de condução intraventricular, alterações inespecíficas do segmento-ST e da onda T, e bloqueio (completo ou incompleto) de ramo esquerdo (BRE) ou direito (BRD). Para além do referido, está bem demonstrado, que em cerca de um terço dos doentes, a IC evolui no sentido de um prolongamento do intervalo QRS, e tal está associado a um pior prognóstico.(5-7)

O padrão de BRE resulta em uma ativação precoce do septo, que gera *stress* na parede lateral e assim contribui para a redução da performance diastólica e sistólica do VE diminuindo o valor máximo da primeira derivada da pressão versus o tempo (dp/dt_{max}). (5) A contração tardia da parede lateral por sua vez gera uma força mecânica que é parcialmente dissipada pelo re-estiramento da região septal do VE. Esta descoordenação entre os tempos de contração do septo e da parede lateral é deletéria e agrava ainda mais a performance local e global do VE. Para além disso a falta de coordenação pode também atingir outras regiões da cavidade ventricular como os músculos papilares e assim gerar uma forma de regurgitação mitral considerada funcional. (8)

As alterações estruturais e funcionais do miocárdio que resultam em contrações regionais precoces ou tardias designam-se por dissincronia. (4) São habitualmente consideradas três formas de dissincronia; a: auriculoventricular, a interventricular e a intraventricular.(4)

O termo dissincronia ventricular diz respeito às diferenças no tempo de relaxamento e contração entre o VE e o ventrículo direito (VD) – dissincronia interventricular; ou diferenças de contração dos vários segmentos do VE –dissincronia intraventricular.(9)

A dissincronia interventricular é habitualmente estabelecida com o recurso à ETT com estudo Doppler (pulsado) para a análise dos fluxos sistólicos a nível da válvula aórtica e pulmonar. Define-se como um atraso maior ou igual a 40 ms, entre o início do fluxo sistólico no trato de saída do VD (TSVD) e o início do fluxo sistólico no tracto de saída do VE (TSVE).(10)

A dissincronia intraventricular é definida na prática clínica do ponto de vista eletrocardiográfico na presença de uma perturbação da condução intraventricular conduzindo a um aumento do QRS geralmente com uma duração superior a 150 ms. A ETT com doppler pulsado também permite o estudo da dissincronia intraventricular, e é geralmente definida como um atraso maior ou igual a 50 ms para o pico de contratilidade dos segmentos do VE. Este parâmetro ecocardiográfico está presente em 71,1% do total de doentes com IC com uma duração do complexo QRS superior a 150ms.(11)

A dissincronia intraventricular pode ser devida a alterações na condução do impulso elétrico através do miocárdio ventricular(12), ou ser motivada por uma causa mecânica.(3)

O estudo da dissincronia intraventricular foi sugerido para melhorar a avaliação do mecanismo da doença, otimizar a seleção da modalidade terapêutica, e estabelecer o prognóstico, particularmente para os doentes que são candidatos para terapia de ressincronização cardíaca (TRC)(13).

A TRC tem um reconhecido impacto na ICFSR (8, 14), e foi motivo de vários ensaios clínicos randomizados durante a última década (15-18). Foi demonstrado o benefício da TRC

no processo de remodelagem inversa do VE, na melhoria da classe funcional e da qualidade de vida, na redução dos internamentos por IC descompensada e na mortalidade.(8, 14)

De acordo com o documento orientador da SEC, as indicações para TRC no contexto de ICFSR incluem critérios clínicos (classe funcional NYHA III/IV, boa compliance com as medidas farmacológicas e não farmacológicas, esperança de vida superior a 1 ano) e um critério eletrocardiográfico (duração do complexo QRS superior a 120 ms). Para além disso a indicação pressupõe uma FEVE menor ou igual a 35%, determinada não obrigatoriamente por ETT. Quer isto dizer que o critério de dissincronia para TRC é baseado apenas no ECG de 12 derivações.(19)

Apesar da TRC ser uma terapêutica com impacto bem estabelecido, é reconhecido que cerca de um terço dos doentes são considerados não respondedores. (3, 4)

Este grupo de doentes com ICFSR, submetido a TRC e considerado não respondedor tem intrigado bastante a comunidade científica, e tem sido alvo de estudo. Existem várias razões apontadas para explicar o número elevado de não-respondedores, tais como, posicionamento incorreto do electrocatéter na parede lateral do VE, processo cicatricial isquémico de grandes dimensões, ou mesmo a presença de uma arritmia auricular.(20)

Dada a complexidade do conceito de dissincronia, foi sugerido que os critérios eletrocardiográficos poderão ser um marcador subótimo da dissincronia.(21, 22) Desta forma foi sugerida a necessidade de adoção de novas metodologias para otimizar a seleção dos doentes submetidos a TRC.(4)

A ETT pela sua natureza dinâmica, prática e económica tem sido utilizada como um método de estudo complementar particularmente da dissincronia intraventricular. (4, 23)

Para além de parâmetros relacionados com as dimensões das cavidades, com a avaliação da função sistólica e diastólica de ambos os ventrículos e com o estudo da função valvular, a ETT permite o estudo das três formas de dissincronia previamente citadas, quer pelo estudo Doppler pulsado, quer pelo estudo Doppler tecidual(DT). (5, 24)

O estudo de dissincronia por ETT engloba metodologias qualitativas e quantitativas consideradas hoje em dia clássicas. Ao longo da última década têm sido aplicadas novas metodologias de análise da imagem ecocardiográfica como o ST. Esta forma de pós-processamento da imagem ecocardiográfica permite o estudo da mecânica ventricular, ao avaliar a velocidade, o deslocamento, o *strain*(ϵ) e o *strain rate*(SR) do miocárdio ventricular. Os conceitos de ϵ e SR traduzem deformação miocárdica, a alteração fracional do comprimento que os segmentos miocárdicos experimentam, representando respectivamente magnitude e taxa.(24)

É objectivo desta tese elaborar uma revisão da literatura sobre a utilidade dos novos métodos ecocardiográficos baseados na mecânica ventricular para o estudo da dissincronia ventricular, e compreender o benefício adicional destas novas metodologias na seleção de doentes para TRC.

Metodologia: A pesquisa bibliográfica para o presente artigo de revisão foi realizada entre Maio de 2013 a Fevereiro de 2014. Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: PUBMED, Elsevier Science Direct, Uptodate. Foi realizada uma pesquisa inicial e estudo sobre a temática da presente revisão de literatura, que permitiu identificar artigos importantes para orientar a pesquisa subsequente e seleccionar palavras-chave. As palavras-chaves, pesquisadas em inglês, foram: "strain" "strain rate" "cardiac resynchronization therapy" "speckle tracking" "systolic dysfunction" "diastolic dysfunction" "dyssynchrony" "three dimensional echocardiography" "tissue doppler imaging" "ventricular mechanics" "heart failure treatment" "heart failure mechanisms". Foi dada preferência a artigos recentes, devido à existência de dois documentos orientadores, de 2008 e 2011 que reviam parte da literatura sobre a temática até à data. Não foram criados critérios de inclusão por palavras-chave devido à relativamente pequena quantidade de artigos originais existentes do tema, e face à interligação do tema foi efetuada

uma estratégia de pesquisa: “bottom-up” . Após a pesquisa bibliográfica inicial foram selecionados 136 artigos e 91 foram citados no presente artigo de revisão.

Metodologias ecocardiográficas derivadas do estudo *Doppler* clássico, e do *Doppler* tecidual para avaliação da dissincronia

Cerca de 30% dos doentes submetidos a TRC não melhoram, quer de um ponto de vista clínico, mas também de um ponto de vista de remodelagem inversa do VE. A presença de dissincronia mecânica tem sido apontada como um bom preditor de resposta á TRC.(4)

Como foi referido anteriormente, um atraso entre o início do fluxo sistólico no trato de saída do VD (TSVD) e do início do fluxo sistólico no tracto de saída do VE (TSVE), maior ou igual a 40 ms é sinónimo de dissincronia interventricular; ou seja de um atraso significativo e consequentemente prejudicial entre a performance sistólica global dos dois ventrículos.(10)

A dissincronia interventricular é geralmente avaliada pelo estudo Doppler medindo-se o intervalo de tempo entre o início da onda R do eletrocardiograma e o início da curva de velocidade do fluxo aórtico e do fluxo pulmonar.(25)(figura 1)

A limitação da análise da dissincronia interventricular, resulta do fato das medidas ventriculares não poderem ser determinadas simultaneamente. Além disso, certas condições patológicas como por exemplo a hipertensão pulmonar, podem estar associadas a um prolongamento do tempo de pré-ejeção pulmonar, limitando assim a sua especificidade.(10)

A dissincronia interventricular foi identificada como um preditor de maior morbimortalidade em doentes com IC, e mostrou ter valor prognóstico em doentes com TRC para valores entre 40-50ms(4). É uma medida simples e reprodutível, mas um preditor não específico de resposta á TRC. Foi demonstrada uma acurácia reduzida do parâmetro para prever a resposta à TRC.(4, 26, 27)

Relativamente aos critérios ecocardiográficos qualitativos de dissincronia intraventricular, há dois exemplos muito utilizados na prática clínica: o “*septal flash*” e o “*apical rocking*”. O “*septal flash*” é obtido no estudo Doppler tecidual cor do septo, e corresponde ao movimento paradoxal do septo em modo M, com uma ativação precoce do mesmo, facilmente identificada. O “*rocking*” apical é uma análise da motilidade dos segmentos apicais (para a esquerda e para a direita) numa incidência apical de quatro câmaras. Quer um, quer outro estão presentes em alguns doentes com BRE sendo consistentes com dissincronia intraventricular.(4, 12) Os dois parâmetros qualitativos anteriores são considerados bons preditores para a seleção de doentes submetidos a TRC.(12)

Até inícios da década de 2000 a análise ecocardiográfica do movimento da parede do VE era na muito subjetiva, e baseava-se na interpretação da excursão do endocárdio e do espessamento da parede do VE.

A ecocardiografia DT é uma tecnologia ultrassónica que complementa o *Doppler* convencional, e permitindo uma análise seletiva (ao contrário de índices ecocardiográficos convencionais, como a fracção de ejeção e de encurtamento, que integram função circunferencial e longitudinal) da função miocárdica longitudinal do VE, através da análise da velocidade de contração e de relaxamento do miocárdio ventricular.(26) Esta metodologia é baseada também no efeito Doppler (*Doppler shift*), embora o alvo do estudo seja o miocárdio, e não o fluxo intra-cavitário. Para isso são utilizados filtros para captar apenas os sinais de baixa velocidade. Para além do cálculo de velocidades, pela integração da mesma com o fator tempo, é possível obter ainda outros índices de mecânica ventricular como a deslocação, o ϵ e o SR. (24)

Não é objetivo deste artigo fazer uma revisão teórica da metodologia DT, que se pode encontrar no documento orientador conjunto da Sociedade Europeia de Ecocardiografia e da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SEC/SAE)(23), mas sim considerar a importância atual desta abordagem para a determinação de dissincronia. No entanto, será importante

referir algumas considerações técnicas, que podem influenciar bastante os resultados obtidos. Assim, o ângulo de aquisição deve ser ajustado para assegurar um alinhamento paralelo entre janela de aquisição e a amostra no segmento miocárdio de interesse. Devido a proximidade do transducer a aquisição dos segmentos apicais é muito dificultada.(9, 23)

O DT fornece uma curva de velocidade (sistólica e diastólica) para diferentes locais do miocárdio ventricular. Assim para além de ser possível estabelecer uma quantificação da performance por segmento (valor máximo em sístole por exemplo), é também possível analisar o fator tempo, e assim comparar diferentes segmentos. Importa referir no entanto, que a velocidade do miocárdio está dependente da contractilidade do miocárdio local, e também é influenciada pelo movimento global do coração, registando assim movimento passivo resultante de torsão, translação, rotação, movimento de estruturas adjacentes e do próprio fluxo sanguíneo.(28)

Foi possível estabelecer critérios ecocardiográficos baseados no DT para o estudo da dissincronia intraventricular. Grande parte desses critérios estão sumariados na tabela 1 e 2, e são baseados no atraso entre a parede septal e a parede lateral, para a velocidade máxima de contração durante a sístole.

O conceito ecocardiográfico de dissincronia intraventricular, foi-se tornando um pouco mais complexo, entendendo-se que o estudo da mesma deveria ser alargado às outras paredes da cavidade ventricular.

Importa recordar que o VE para o estudo imagiológico está dividido em seis paredes, com um total de 17 segmentos em estudo.(29)

Surgem por isso índices de dissincronia que representam não apenas dois segmentos, mas um total de 12, como por exemplo o Yu índice(30), dado que os segmentos apicais pela limitação da técnica não podem ser utilizados.(4, 9, 23)

O DT permite também o estudo da dissincronia interventricular, através da diferença entre o tempo para a velocidade sistólica na parede livre do VD e na parede lateral do VE. No entanto não existe um consenso para o valor de corte para essa medida.(4, 10, 25)

Tissue Synchronization Imaging

Para além da curva de velocidades do miocárdio em forma espectral, é possível obter uma representação das velocidades de contração do miocárdio por um método colorimétrico inserido na imagem ecográfica bidimensional sincronizado ao início do complexo QRS (*Tissue Synchronization Imaging – TSI*). Esta metodologia permite essencialmente uma análise qualitativa e rápida da dissincronia ventricular.

Foi demonstrada por diversos autores uma concordância entre as velocidades máximas sistólicas determinadas quer por DT quer por TSI.(31, 32) No entanto foi demonstrado que as duas metodologias tinham uma correlação reduzida para os índices de dissincronia.(33)

O índice de atraso septo-lateral através da TSI mostrou ser o único índice preditor de dissincronia VE, com uma sensibilidade de 80%.(33)

Este método semi-automatizado ainda não é robusto o suficiente para substituir o método clássico de DT para quantificar as velocidades de contração e de relaxamento do miocárdio, e assim avaliar a dissincronia do VE.(33)

Estudo PROSPECT

Vários estudos pequenos, de centro único, mostraram uma correlação forte entre vários parâmetros de dissincronia mecânica e resposta á TRC.(28)

O estudo *Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy* (PROSPECT) foi o primeiro ensaio clínico multicêntrico de larga escala com o propósito de verificar a eficácia

dos parâmetros ecocardiográficos de dissincronia ventricular para prever a resposta á TRC, e assim testar a robustez da metodologia. Este ensaio contou com um número total de 498 doentes, com IC crónica e estabilizada, com uma classe funcional *NYHA* III e IV, uma FEVE $\leq 35\%$, e uma duração QRS ≥ 130 ms após terapêutica médica otimizada. Foram avaliados 12 parâmetros ecocardiográficos de dissincronia, incluindo 6 parâmetros baseados em DT (tabela 1).

Vários parâmetros tinham sido apontados como capazes de prever melhorias estatisticamente significativas no resultado clínico e na remodelagem inversa após TRC. No entanto neste ensaio clínico multicêntrico nenhum parâmetro se mostrou com sensibilidade ou especificidades suficiente para basear a decisão clínica.(28)

A capacidade dos parâmetros ecocardiográficos analisados demonstrou ser incoerente, com a sensibilidade variando de 6% a 74% e a especificidade de 35% a 91%.

O estudo PROSPECT mostrou que a dissincronia interventricular tem uma vantagem por ser uma medição fácil reprodutível mesmo em contexto multicentro, no entanto não é tão útil como as medidas de dissincronia intraventriculares do VE, quando disponíveis.(4, 10)

Dissincronia elétrica vs dissincronia mecânica

Frequentemente nos doentes com IC é observado que a dissincronia intraventricular está associada a um pior prognóstico. (9, 34) No coração saudável a ativação da parede ventricular ocorre através do estímulo propagado por um rápido sistema de condução especializado, cujas terminações se encontram no subendocárdio.(35)

Em ritmo sinusal, num coração saudável a actividade elétrica é relativamente síncrona, com ativação total de ambos dos ventrículos a ocorrer em 70 ms.(35)

Definem-se dois tipos de dissincronia: elétrica e mecânica, sendo os exemplos clássicos de cada um, o BRE e a isquémia regional, respectivamente.(12)

Atrás definimos dissincronia como alterações na estrutura e funções cardíacas que resultam em contrações regionais precoces ou tardias. São apontadas três diferentes etiologias para a dissincronia(12):

- atraso de condução elétrica causada por um *timing* não uniforme na despolarização.
- alterações no acoplamento excitação-contração
- alterações na contratilidade miocárdica

Em situações patológicas, que afetam a sequência fisiológica da ativação elétrica, como o BRE, o estímulo elétrico deixa de ser transmitido através de tecido condutor especializado.(35)

Como consequência, o tempo de ativação ventricular aumenta, aumentando logicamente a duração do QRS.(35)

Aos segmentos de ativação elétrica precoce, correspondem segmentos que contraem em primeiro lugar, com um atraso denominado atraso-eletromecânico (AEM) face aos últimos segmentos, que contraem tardiamente. No coração normal o valor de AEM é de aproximadamente 30 ms.(35)

Na presença de dissincronia intraventricular, o AEM está aumentado, traduzindo-se pela própria definição de dissincronia: atraso no início de encurtamento sistólico do miocárdio.(35)

A importância da diferenciação do tipo de dissincronia reside no facto de apenas o atraso na condução elétrica ser considerado o responsivo á TRC. (12)

Vários autores consideram a diferenciação entre as etiologias essencial para compreender e aplicar os índices de dissincronia. (12)

A característica mais marcante da dissincronia elétrica é o facto da ativação precoce do septo ter um marcado encurtamento pré-ejecção (na fase de contração isovolúmica) resultando em estiramento pré-ejecção da parede lateral.

Na dissincronia de etiologia isquémica, existe estiramento na fase de pré ejeção no septo, mas esta não está associada a encurtamento pré ejeção da parede oposta. (12)

Mecânica ventricular

"We cannot claim to have mastered the mechanism of the human heart until we have a fundamental explanation of its architecture"

Keith, in 1918

Quantificar e analisar a função cardíaca sistólica e o contributo potencial dos segmentos miocárdicos para a performance global do VE, são de grande importância em muitas doenças cardiovasculares.(36)

O coração pode diminuir a sua eficácia de bombear devido a uma alteração da geometria ou devido á presença de dissincronia.(23)

O termo IC abarca um espectro largo de patologias nas quais o coração incorre alterações nas suas dimensões geométricas e na sua função de órgão-bomba.(35, 37)

Uma alteração patológica comum no coração insuficiente é o detrimento da mecânica de contração e enchimento.(23)

Todas as fibras musculares do VE circundam a cavidade e constroem a sua geometria global, habitualmente cónica, com uma curvatura e espessura específicas.(23)

Para além da sua configuração geométrica, o tecido muscular têm características elásticas específicas que determinam a sua deformação sob forças externas.(23)

Quantificar a disfunção intrínseca do miocárdio é uma tarefa complexa devido á ambiguidade da definição de função e á necessidade de parâmetros quantitativos para guiar diagnóstico e tratamento.(23, 36)

É da maior importância compreender a mecânica cárdica: a complexa relação entre a estrutura/forma do tecido, desenvolvimento de força, e interação com o meio, para interpretar alterações na deformação e extrair conclusões válidas.(23, 35)

Perceber como estas metodologias (alterações de volume, deformação/ ϵ) estão relacionadas com a função cardíaca e as suas limitações e potenciais, são essenciais para

entender a sua disfunção na IC e em último grau permitir uma seleção mais rigorosa dos doentes a submeter a TRC.(12, 23)

A função do ventrículo é manter um volume de ejeção suficiente para gerar um débito cardíaco adequado ao organismo, e ter capacidade de adaptação a variações de demanda.(23, 36)

A unidade estrutural do miocárdio, o miócito, quando ativado eletricamente desenvolve força, encurta e contrai. Os miócitos organizados em fibras musculares são estruturados de uma maneira singular no VE. A organização em fibras musculares cardíacas com geometria própria é capaz de fornecer uma FEVE de cerca de 60% com um encurtamento que não ultrapassa os 15%.(23, 36, 37)

A deformação do coração, e, ultimamente de um segmento miocárdico é complexa, e uma descrição detalhada tridimensional é uma tarefa extenuante longe do âmbito desta tese (38). O presente artigo de revisão incide apenas na mecânica ventricular clinicamente relevante: longitudinal, circunferencial e radial (23, 36), e qual o interesse destes parâmetros para a TRC.

Ciclo cardíaco

A arquitetura tridimensional do VE comporta um contínuo de duas geometrias de fibras helicoidais: a região subendocárdica com uma geometria direita (*righthanded*) que se transforma gradualmente numa geometria helicoidal esquerda no subepicárdio.(23, 38) O eixo longitudinal das fibras cardíacas tem um movimento contínuo de rotação. (38)

No subendocárdio as fibras são orientadas longitudinalmente, com um ângulo de cerca de 80° face à direção circunferencial.(23, 38)

No segmento médio da parede miocárdica este ângulo diminui, mantendo este padrão de diminuição até aos 60° no subepicárdio.(23, 38)

Na pré-ejeção a geometria do VE sofre uma transformação, causando encurtamento das regiões ativadas precocemente e estiramento das regiões ativadas tardiamente. Assim ao encurtamento das fibras subendocárdicas corresponde a um estiramento das fibras subepicárdicas. (23, 38)

Nas regiões mais tardiamente ativadas do subendocárdio também se pode observar estiramento (região basal posterolateral) aquando do encurtamento das primeiras fibras subendocárdicas.(23, 38)

O início do encurtamento longitudinal e circunferencial mostra heterogeneidade numa perspectiva transmural, e do apex para a base.(23, 38)

A magnitude do ϵ circunferencial durante a ejeção excede o ϵ longitudinal mostrando ambos um gradiente do apex para a base.(23)

O período pós-ejecção também mostra heterogeneidade no início do relaxamento, correspondendo ao estiramento das fibras subepicárdicas e ao encurtamento das fibras subendocárdicas. (23, 38)

Esta heterogeneidade transitória é responsável pelo encurtamento longitudinal pós ejeção dos segmentos miocárdicos.(23, 38)

Quando as fibras individuais contraem estas sofrem deformação ao longo da sua direção. Da contração longitudinal resulta deformação na direção apex-base, movendo o plano valvular para mais perto do apex.(23, 38)

Na contração de fibras circunferenciais estas encurtam a circunferência, e diminuem o diâmetro de eixo curto, aproximando paredes opostas.(23, 38)

Baseado no princípio da conservação da massa, ao encurtamento na direção circunferencial e longitudinal corresponde num espessamento na direção radial.(23, 38)

Este efeito cumulativo aumenta em direção ao subendocárdio observando-se espessamentos maiores no subendocárdio quando comparados com o subepicárdio, motivado pela diferença da geometria do tecido e pela incompressibilidade deste.(23, 36, 38)

O componente passivo da deformação, o ϵ radial, resulta do encurtamento longitudinal e circunferencial (componentes "ativos") motivando um espessamento na direção radial face a incompressibilidade do tecido miocárdico.(38)

Os ventrículos por sua vez não são homogêneos em termos de estrutura, morfologia, sistema de ativação e perfusão. Assim uma análise ventricular deve incluir a determinação de força segmentar e deformação.(23, 38)

Quando os miócitos são ativados para gerar força na sua direção longitudinal, a força acumulada das células orientadas diferentemente é traduzida num aumento da pressão da cavidade, que com as válvulas fechadas, pode alterar a estrutura interna global.(38)

Quando a pressão do VE é suficiente para abrir a válvula aórtica os miócitos encurtam, resultado numa deformação global do tecido e levando á redução do tamanho da cavidade, ejetando uma certa quantidade de sangue na circulação – o volume sistólico.(36, 38)

Assim fatores que influenciem a geração de pressão (força) e a ejeção de volume desempenham um papel chave na performance global do VE.(38)A determinação da força gerada e a deformação resultante são elementos importantes, necessários para descrever a função cardíaca.(38)

O método referido á frente no presente artigo para a quantificação da geração de força contrátil do miocárdio, o *active myocardial force generation* (AFG) (12), é apresentado como uma alternativa não invasiva às determinações clássicas derivadas dos gráficos volume/pressão, que necessitavam de um electrocatéter no interior da cavidade ventricular.(35)

Mecânica de *twist*

Quando observado de frente, o VE tem uma forma helicoidal e as fibras estão orientadas no sentido dos ponteiros do relógio na base, e no sentido contrário no apex. O encurtamento das fibras cardíacas ocorre inicialmente na região subendocárdica e posteriormente no epicárdio.(39)

No período de pré-ejecção, o encurtamento subendocárdico e o estiramento subepicárdico contribuem para uma rotação breve no sentido horário do apex.(39)

Durante a fase de ejeção, a ativação e contração da região subepicárdica do VE, a região com maior raio de braço de momento, domina a direção de rotação. Advém um movimento rotacional global do VE no terço apical no sentido contrário aos ponteiros do relógio, e na região da base no sentido horário. (39)

Este movimento considerado de *twist* das fibras subendocárdicas, deforma a geometria cardíaca e resulta na acumulação de energia potencial, que é muito importante para facilitar o enchimento precoce do VE.(39)

O relaxamento das fibras ocorre primariamente na região do subepicárdio seguindo em direção ao endocárdio. Assim no início da diástole o estiramento subepicárdico e o encurtamento subendocárdico facilitam o *recoil* na direção dos ponteiros do relógio.(39)

Na sístole o *twisting* ocorre simultaneamente ao longo do eixo longo com encurtamento radial, na diástole, o *untwisting* precede distintamente o alongamento e expansão. Assim existe uma relação linear entre o *twist* e a FE do VE e uma relação não linear na diástole.(39)

Deformação miocárdica vs função

Um grande número de fatores é geralmente tido em consideração para prever a resposta à TRC, nomeadamente: a duração QRS, o atraso mecânico interventricular, a quantificação de tecido fibroso no miocárdio, bem como o local de implantação do electrocatéter do VE na proximidade dos segmentos com ativação mais tardia.(23, 35)

A determinação da deformação do miocárdio é uma metodologia que pode contribuir para a previsão de resposta à TRC.(4)

O espessamento da parede do VE não é o resultado simples do encurtamento de miócitos individuais mas sim do efeito cumulativo e recíproco entre os miócitos. Este facto

condiciona uma amplificação de 15% do encurtamento dos miócitos e em mais >40% de espessamento radial da parede, que ultimamente resulta em >60% de alteração na FE VE no coração normal.(23)

Assim é importante perceber a mecânica local tecidual, fazendo a conexão entre ϵ e força contráctil.(4)

A lei de Hooke é um princípio da física, que afirma que a força necessária para estender ou comprimir uma mola, por uma distância X , é proporcional a essa distância.(37)

Aplicando ao miocárdio: a quantidade de ϵ (deformação) é proporcional à força por unidade dividida pelos módulos elásticos do material.(37)

Um objeto mais elástico deforma mais, quando uma força semelhante é aplicada a esse objeto.(37)

O princípio da lei de Hooke é universal, mas a deformação em determinadas direções é o resultado da soma total de todas as forças atuando no objeto(segmento miocárdico). É necessário estudar todas as forças atuando no segmento:(37)

- Força resultante da contração dos cardiomiócitos.
- Força resultante da pré e da pós-carga, traduzida por *stress* circunferencial e longitudinal.
- Força resultante da interação entre os cardiomiócitos e os diferentes segmentos do VE.

Quando um segmento gera menos força, há um desequilíbrio local de forças, sendo que a força resultante vai ter um papel potencialmente importante na deformação local do segmento.(23)

O miocárdio torna-se mais rígido quando é estirado, por isso há energia elástica passiva no tecido.(2)

Avaliação da deformação ventricular global

Volumes

Atualmente a avaliação da função cardíaca assenta maioritariamente em parâmetros derivados do volume. (40)

O volume de ejeção e a FEVE podem ser calculados por ETT bidimensional através de *doppler* côm (35). Mais recentemente a metodologia ecocardiográfica tridimensional melhorou significativamente a qualidade da medição do volume e da FEVE. (40, 41)

A quantificação de volumes é afetada por várias variáveis, sendo uma metodologia altamente dependente da carga, da pressão e do volume. (40) Assim a avaliação da FEVE representa não só a contractilidade intrínseca do VE, como também é influenciado pela pré e pós carga, o que significa que a interpretação do resultado deverá ter em atenção essas condições. (40) Para além disso é um parâmetro que representa uma medição global e não segmentar do VE, sendo o resultado da contractilidade cardíaca em sentido radial e em sentido longitudinal.

Deformação miocárdica regional

O conhecimento da arquitetura do músculo cardíaco e a sua influência nos diferentes componentes de deformação é essencial para o estudo da mecânica cardíaca. (9, 23)

Existe como já referido um componente longitudinal e circunferencial de deformação que diferentes patologias afetam de maneiras diversas (9, 23)

A determinação da deformação miocárdica regional é uma abordagem tentadora pois a diminuição da função longitudinal, compensada por aumento da contração circunferencial, pode ser totalmente mascarada se apenas forem utilizados volumes. Das interações dos

segmentos especialmente na contração isovolúmica e relaxamento pode resultar deformação importante que não contribui para a ejeção, não alterando volumes.(9, 23, 42)

Métodos recentes, nomeadamente ecocardiográficos na aquisição e processamento de imagens cardíacas permitem quantificar a deformação e deslocamento de tecido miocárdico.(9, 40)

Active myocardial force generation

A medição do início da geração de força miocárdica activa (AFG) utilizando curvas de pressão- ϵ do VE foi considerada para identificar dissincronia elétrica, e mostrou ser eficaz. Essa medição nos doentes submetidos a TRC pode ser feita no contexto de um cateterismo do coração esquerdo, que frequentemente requerem. (12)

As curvas pressão- ϵ do VE são diferentes consoante a causa da dissincronia seja elétrica ou isquémica, apesar de em ambos os casos a área da curva (representando trabalho segmentar) se encontrar reduzida.(12)

No BRE, o exemplo clássico de dissincronia elétrica, o septo realiza pouco trabalho ou inclusivamente trabalho negativo, enquanto a parede lateral do VE está hiperativa devido ao aumento do *pré-load* causada pela ativação precoce do septo. (35)

Analisando o trabalho segmentar durante a dissincronia elétrica podemos obter uma imagem acerca da remodelagem e da disfunção do VE.(12) (figura 6)

Existe uma relação comprovada entre a duração do QRS e presença de dissincronia mecânica(não confundir com dissincronia de etiologia mecânica).(85) O padrão de BRE é reconhecido como um sinal major presente na dissincronia sistólica.(4, 12)

A transformação de dissincronia elétrica em mecânica resulta de modulação da contração por iões de cálcio (interação cálcio-miofilamentos). A pré e pós carga regional, fibrose e outros fatores, mostram que diferenças no *timing* da contração mecânica segmentar podem não traduzir obrigatoriamente alterações de condução elétricas.(4)

A destruição anómala, no contexto de dissincronia (nomeadamente BRE), do trabalho intersegmentar, está associada a alterações na distribuição sanguínea regional e na demanda de oxigénio. Esta alteração da distribuição do trabalho segmentar (com ativação precoce do septo) pode por sua vez ter também um papel na remodelagem e hipertrofia, da já hiperativa parede lateral do VE.(12)

Recentemente foi proposta uma abordagem não invasiva para avaliar estas diferenças intersegmentares do trabalho miocárdico através da análise de curvas pressão- ϵ do VE (semelhantes às utilizadas no método invasivo).(12, 35)

A pressão do VE é obtida por uma curva de referência empírica normalizada, que é ajustada de acordo com a duração das fases isovolúmicas e de ejeção, obtidas através de EET.

O nível de pressão absoluta é obtida através de uma estimativa, na artéria braquial esquerda.(12)

Tal como no método invasivo, a área curva de pressão- ϵ dá uma quantificação com elevada sensibilidade do trabalho regional. Serão no entanto necessários estudos posteriores para validar este método para selecionar doentes submetidos a TRC.(12)

Strain

Existem várias técnicas ecocardiográficas automatizadas para análise do deslocamento do miocárdio: o clássico modo-M, o DT, e posteriormente ST e ecocardiografia 3D surgiram na última década.(33)

A mecânica ventricular é geralmente avaliada por ecografia bidimensional (43, 44), tendo sido validada a sua utilização por sonomicrometria(45) e RMN (46).

O ϵ não tem unidades e é representado em percentagem, com valores positivos ou negativos caso retrate estiramento ou encurtamento. O SR consiste na taxa de alteração, uma velocidade (sec^{-1}) á qual ocorre a deformação.(24)

ϵ e SR assumem-se como tendo a vantagem teórica de diferenciar contração miocárdica activa ou deformação provocada por movimento passivo translacional, sendo ambos utilizados para identificar dissincronia.(4, 9, 24)

Um documento de consenso favoreceu a utilização do estudo DT para o atraso entre paredes opostas e o atraso entre o ϵ anteroseptal radial e o ϵ posterior radial medido por ST para avaliar a dissincronia.(4)

Três tipos de ϵ são habitualmente quantificados traduzindo o movimento em 3 vectores do músculo cardíaco: longitudinal, circunferencial e radial, e o estudo de ST permite medições de ϵ circunferencial, radial e longitudinal.(47)

O ϵ circunferencial traduz o encurtamento de uma circunferência. Define-se de forma comum como o encurtamento da parede média. O encurtamento da circunferência cardíaca aumenta do epicárdio, para o endocárdio.(36) A espessura da parede ventricular e o diâmetro ventricular esquerdo são determinantes geométricos do ϵ circunferencial.(36)

As fibras longitudinais do miocárdio são responsáveis pelo encurtamento longitudinal. O trabalho de ejeção relaciona-se estreitamente com o ϵ longitudinal; na verdade a maioria (mas não todo) do volume de ejeção é explicado por este movimento. Este é resultado das fibras longitudinais/componente longitudinal das fibras helicoidais, no endocárdio e epicárdio, e representa trabalho isotónico. Este movimento das fibras é o que é medido através da medição de ϵ longitudinal por ST.(36)

O ϵ radial, que alguns autores optam por designar transmural traduz simplesmente espessamento da parede miocárdica. Durante a sístole o contorno externo cardíaco varia pouco, logo quando os ventrículos contraem, o espessamento da parede tem que se dar na direção das cavidades ventriculares. Quando o VE contrai a parede ventricular tem que aumentar o seu espessamento, dado que o miocárdio é incompressível – lei da conservação da massa. O espessamento miocárdico resulta da função de encurtamento da parede

ventricular, refletindo o espessamento da fibra muscular individual quando estas contraem.(36)

Speckle-Tracking

A microestrutura cardíaca é complexa, com distribuição em hélice das fibras musculares. A mecânica ventricular, refletindo o típico arranjo das camadas miocárdicas durante o ciclo cardíaco, comporta deformação do VE em 3 direções: radial, circunferencial e longitudinal.(38, 48)

O ST é uma técnica ecocardiográfica recente que permite determinar de forma consistente o perfil de deformação do VE durante o ciclo cardíaco, quantificando de forma semi-automatizada o ϵ miocárdico radial, longitudinal e circunferencial.(48)

Um *speckle* é um padrão acústico gerado pela passagem de ultrassom pelo tecido. O ST é uma técnica independente do ângulo de aquisição de imagem utilizando aquisição de imagens em modo bidimensional, numa escala de cinzentos. É posteriormente feito o seguimento ao longo do tempo dos *speckles* inicialmente selecionados. .(23)

O ST é um método semi-automatizado exigindo ao utilizador que localize manualmente a região de interesse a ser analisada. A superfície epicárdica gerada automaticamente pelo sistema juntamente com a superfície endocárdica completam essa região. Os vetores de velocidades são calculados e sobrepostos nas imagens dinâmicas, e ao contrário do DT, podem ser calculados em qualquer direção do plano de imagem.(23)

O ruído é filtrado e são registados apenas os *speckles* que podem ser seguidos *frame a frame*, fazendo correspondências que fornecem informação sobre o deslocamento miocárdico. Parâmetros de função miocárdica, como a velocidade, o ϵ e o SR, são calculados a partir deste movimento dos *speckles*.(48)

Foram descritas 3 abordagens diferentes de ST com possível aplicação clínica. Com janela de eixo curto: determinação do ϵ radial, e ϵ circunferencial; com janela apical: ϵ longitudinal.(48)

A aquisição apical de imagens fora de eixo, afeta os resultados do ST e deve ser minimizada. As imagens de eixo curto do VE devem ser circulares para identificar corretamente a deformação nas direções radiais e circunferenciais.

Assim como para o DT uma descrição extensa da metodologia de obtenção de imagens foge do âmbito deste artigo de revisão, podendo ser encontrada no documento orientador conjunto da Sociedade Americana e Europeia de Ecocardiografia de 2011.(23)

ST-3D

Apesar de até este ponto termos referido apenas a técnicas bidimensionais, a dissincronia do VE é um fenómeno de natureza tridimensional.

O estudo da dissincronia através de ecocardiografia 3D afigura-se ideal para avaliar a mecânica ventricular.(23) Esta capacidade de avaliação da mecânica ventricular por ST-3D foi confirmada por sonomicrometria.(23)

O *tracking* bidimensional miocárdico durante o ciclo não reproduz completamente a deformação real, a três dimensões do VE. Tal como o DT o ST bidimensional não quantifica um dos 3 vectores do movimento tridimensional real.(23)

Nesta metodologia após a aquisição 3D das imagens é também aplicado o *software* de ST. Como para a avaliação bidimensional devem ser adquiridas imagens apicais que são identificadas no final da diástole, e são traçados os limites endocárdicos e epicárdicos automaticamente, sendo ajustados manualmente se necessário.(23)

O ST-3D apresenta como vantagem a capacidade de seguimento dos *speckles* independentemente da sua direção desde que permaneçam dentro do volume da amostra.
(23)

O VE é dividido em segmentos tridimensionais, e o ϵ (radial, longitudinal, e circunferencial), a rotação e deslocamento 3D no espaço são calculados automaticamente para cada segmento.(23) O ST-3D gera >3,000 vectores por volume, sendo a sua resolução temporal igual á ecocardiografia em tempo real 3D (RT-3D) (20–30 volumes/s). A utilização tridimensional do ST mostrou ser capaz de reduzir o tempo de exame para um terço quando comparada com a metodologia bidimensional.(23) O ST-3D possui esta capacidade de análise mais rápida resultante do facto que o VE pode ser totalmente analisado com apenas uma posição(apical) do transducer.(23, 49)

Devido á sua capacidade de reproduzir de forma mais fiel o movimento cardíaco o ST-3D foi proposta para seleccionar os doentes para TRC através de parâmetros obtidos por esta metodologia.(23, 49-51)

Resultados

Strain

Desde o surgimento da metodologia de ST, que a quantificação do ϵ foi proposta para melhorar a seleção de doentes para CRT.

Vários estudos, com número de participantes, mais ou menos extenso, surgiram, comparando a mecânica ventricular com a metodologia clássica de seleção de doentes para TRC. Alguns autores focaram-se em apenas um dos componentes do ϵ , seja longitudinal, radial ou circunferencial, surgindo também estudos que utilizam análises integradas de mais do que um desses parâmetros. Para além disso, análises mais recentes, utilizaram uma complexidade crescente de parâmetros na tentativa de encontrar índice de dissincronia intraventricular com maior acurácia.

Speckle Tracking vs Doppler Tecidual

A sensibilidade do ST deteta igualmente artefactos resultantes de reverberações que podem resultar na subestimação do verdadeiro ϵ . O ϵ global pode ter uma baixa acurácia se se descurarem demasiados segmentos miocárdicos por *tracking* subótimo.(23, 40, 52, 53)

Ambos (DT e ST) têm a capacidade de avaliar a mecânica do miocárdico, embora o ST possa quantificar a deformação em qualquer direção do plano de imagem. Esta propriedade garante ao ST a capacidade de medir o ϵ independentemente da direção da onda acústica. (23). A metodologia ST não é completamente ângulo independente. As imagens ecocardiográficas têm melhor resolução quando os ultrassons são na direção do tecido a analisar, comparando com uma direção perpendicular. Para além disso, o ST tem pior resultados quando avalia doentes com frequências cardíacas mais rápidas (por exemplo doentes com FA com resposta ventricular rápida).(23, 40, 52, 53)

Strain radial e longitudinal do ventrículo esquerdo

Suffoletto *et al.* em 2006 apresentaram o primeiro estudo testando a aplicabilidade da quantificação da dissincronia radial do VE por ST. Para isso realizaram uma análise retrospectiva de 69 doentes candidatos, pelos critérios clássicos, á TRC, e 10 controlos. Os doentes apresentavam uma FEVE média de $26\pm 6\%$, uma duração de QRS 157 ± 28 ms (67 doentes classe III NYHA e dois doentes classe IV). Definiu-se dissincronia como uma diferença > 130 ms para o pico de ϵ radial entre a parede anteroseptal (AS) e a parede posterior (P) (AS – P) do VE. A resposta á TRC foi definida como um aumento $\geq 15\%$ sobre o nível basal da FEVE.(54) Realizou-se o seguimento dos doentes aos 8 ± 5 meses. Este estudo revelou que os controlos possuíam uma dissincronia radial mínima 26 ± 18 ms, enquanto os candidatos a TRC possuíam uma dissincronia radial de 224 ± 116 ms ($p<0,01$). Observou-se também uma diminuição da amplitude do ϵ , em segmentos miocárdicos com movimento anómalo. A dissincronia radial basal determinada por ST revelou ser significativamente superior nos respondedores imediatos quando comparada com não respondedores (261 ± 86 vs 90 ± 69 ms, $P<0,01$). Para um valor de dissincronia radial ≥ 130 ms o ST demonstrou uma previsão de resposta imediata com 91% de sensibilidade e 75% de especificidade. Quanto á resposta a longo termo, um valor de dissincronia radial ≥ 130 ms mostrou prever um aumento de 15% na FEVE com 89% de sensibilidade e 83% de especificidade. (54)

Em 2007 Gorcsan *et al.* apresentaram resultados semelhantes aos de Suffoletto *et al.* num estudo de centro único com 190 doentes com IC, candidatos a TRC, com uma FEVE media de $23\pm 6\%$ e uma duração média do QRS de 168 ± 27 ms. Definiram dissincronia também como diferença > 130 ms para o pico de ϵ radial, entre o segmento AS – P do VE. O critério de resposta á TRC apresentada foi semelhante ao do estudo apresentado anteriormente. Concluíram que o critério de dissincronia avaliado por ST quando adicionado ao DT (avaliando dissincronia longitudinal) tem uma maior sensibilidade (88%) e especificidade (80%) para

prever uma resposta à TRC do que qualquer um dos métodos(DT ou ST) de forma individual ($p < 0,01$).⁽⁵⁵⁾

Após os resultados inspiradores do estudo realizado por Suffoletto *et al* e Gorcsan *et al* novas investigações seguiram-se na tentativa de validar os resultados anteriores e na busca de novos parâmetros de dissincronia preditores de remodelagem reversa do VE após TRC.

Victoria Delgado e o prestigiado grupo da Universidade de Leiden na Holanda, em 2008, propuseram a avaliação conjunta do ϵ longitudinal, circunferencial, e radial do VE para a seleção dos doentes para TRC. O estudo contou com 140 doentes com IC, candidatos a TRC, classes NYHA III-IV, com uma FEVE média de $23 \pm 7\%$ e uma duração média do QRS de 164 ± 32 ms. Realizou-se o seguimento dos doentes durante 6 meses. A resposta à TRC foi definida como uma redução do volume final sistólico do ventrículo esquerdo (VSVE) superior a 15%.⁽⁴⁸⁾ Para cada ϵ foram calculados dois parâmetros de dissincronia: máximo atraso (em ms) para o pico de ϵ sistólico entre segmentos AS – P e o desvio padrão do tempo para o ϵ sistólico de pico em 6 segmentos (DP_6), para ϵ radial e circunferencial. Para o ϵ longitudinal foi calculado o maior atraso entre o segmento basal do septo e da parede lateral, e o desvio padrão do tempo para o ϵ sistólico de pico em 12 segmentos (DP_{12}). Foram classificados como respondedores 55% dos doentes.⁽⁴⁸⁾ Só foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre respondedores e não respondedores nos parâmetros de ϵ radial (25 ± 138 vs 94 ± 65 ms; $p < 0,01$). Um valor de dissincronia radial ≥ 130 ms mostrou á semelhança dos dois estudos anteriormente referidos uma resposta á TRC com sensibilidade (83%) e especificidade (80%) elevadas.

Lim *et al* introduziram o conceito de ϵ delay index (SDI) prever a resposta á TRC. O SDI traduz a soma da energia desperdiçada devido a dissincronia do VE em todos os segmentos miocárdicos, que será tanto maior quanto mais díssincrono for o VE. Exprime a diferença da amplitude de contractilidade, sendo a sua acurácia dependente da precisão do método de quantificação do ϵ (no método em questão ϵ longitudinal). Os autores realizaram um estudo

que incluiu 100 doentes com uma FEVE média $26\pm 9\%$, e uma duração média do QRS de 154 ± 29 ms, sendo que 94 doentes se encontravam em classe III NYHA. Foram detetados 64 respondedores á TRC, definidos por uma redução $\geq 15\%$ no VSVE. Os investigadores concluíram com que um SDI $\geq 25\%$ identificava 82% dos respondedores e 92% de não respondedores. O SDI correlacionou-se significativamente ($r=-0,68$ e $P<0,01$) com a remodelagem reversa do VE.(56)

Shi *et al* realizaram um estudo retrospectivo de centro único com 53 doentes candidatos a TRC testando a utilidade do ST para prever resposta á terapêutica de resincronização. Este estudo assim como os subsequentes surgiram após a publicação dos resultados do estudo PROSPECT. Classificaram-se como respondedores os doentes que tiveram uma diminuição do VSVE $\geq 15\%$. Os parâmetros de dissincronia testados foram o desvio padrão do tempo para o pico de ϵ longitudinal (Tstrain-SD) de 12 segmentos; e o desvio padrão do tempo para o fim do SR sistólico longitudinal (Tsr-SD) de 6 segmentos. Não foi detetada diferença estatisticamente significativa para Tstrain-SD e Tsr-SD em respondedores e não respondedores. Apesar disso o Tsr-SD mostrou ser mais elevado em respondedores do que em não respondedores ($95,9 \pm 33,0$ vs $64,8 \pm 39,6$ ms $P < 0,05$), revelando para um valor de corte de 70,7 ms, uma sensibilidade de 73% e especificidade de 65%. (57)

Seguiu-se em 2010 uma importante publicação por Miyazaki *et al* proveniente da Clínica Mayo, em Rochester, nos Estados Unidos da América. Tratou-se do primeiro estudo prospectivo de centro único que avaliou a acurácia de vários parâmetros de ST para seleccionar doentes para TRC. Compararam ϵ longitudinal, radial e circunferencial, entre si e com as abordagens clássicas de parâmetros de dissincronia baseados no modo M, Doppler tecidual e eco tridimensional. Dos 184 doentes iniciais 44 foram excluídos restando um total de 140 doentes. Os doentes em estudo possuíam uma FEVE média $25\pm 7\%$, duração média do QRS de 175 ± 29 ms e classes funcionais II-IV NYHA. Classificaram-se como respondedores os doentes que diminuíram o VSVE $\geq 15\%$. Calcularam-se os seguintes índices de dissincronia para o ϵ

longitudinal (12 segmentos): atraso entre o segmento mais precoce e mais tardio e o desvio padrão do tempo para pico. Para o ϵ radial: maior atraso para pico entre 6 segmentos.

Este estudo revelou-se o primeiro estudo prospectivo negativo para a utilização do ϵ na TRC, pois nenhum parâmetro se destacou para prever uma resposta à TRC, e nenhum índice de deformação teve acurácia para prever outros resultados, inclusivamente uma melhoria no *score* de qualidade de vida e na capacidade funcional.(58)

No mesmo ano em que Miyazaki *et al* apresentaram as anteriores conclusões, um estudo (STAR) apresentou conclusões díspares, reafirmando a utilidade do ϵ radial para prever a resposta à TRC.(58) Este estudo realizado por Tanaka *et al*, contou com 132 doentes com IC candidatos a TRC com valores médios de FEVE de $24\pm 6\%$, duração média do QRS 159 ± 25 ms, e classes NYHA III-IV. Analisaram-se como parâmetros de dissincronia baseados no ϵ radial e circunferencial o maior atraso para o pico de deformação entre 2 segmento (AS – P) do VE >130 ms. O maior atraso para o pico de deformação de paredes opostas de um total 12 segmentos foi o parâmetro de dissincronia baseado no ϵ longitudinal também analisado neste estudo. Definiu-se resposta à TRC como um aumento de 15% na FEVE comparado com níveis pré-terapêutica.(58)

Concluí-se que o índice de dissincronia radial era significativamente superior em respondedores do que em não respondedores $P<0,01$. Os parâmetro de dissincronia baseados no ϵ radial revelaram-se com sensibilidade (86%) e especificidade (67%) para prever a resposta da melhoria da FEVE não se verificando o mesmo para os de ϵ longitudinal. De facto o ϵ longitudinal falhou na identificação da dissincronia em um terço dos doentes respondedores.(58)

Leenders *et al* propuseram uma abordagem qualitativa e rápida da deformação como um preditor da resposta à TRC.(59) Realizaram um estudo prospectivo abordando 132 doentes. Os critérios de inclusão neste estudo foram doentes candidatos a TRC, com FEVE média de $19\pm 6\%$, NYHA III-IV, duração média de QRS 170 ± 23 ms e com evidência de

morfologia de BRE no eletrocardiograma de superfície. Os parâmetros ecocardiográficos e clínicos avaliados foram determinados pré TRC e 6 meses após terapêutica. Definiu-se resposta á TRC como melhoria de 15% no VSVE ou aumento de 15 % na FEVE.(59) Este estudo analisou padrões de deformação do septo baseado na premissa que o septo interventricular é particularmente sujeito a variações causados pela dissincronia. Estas variações resultam de condições de enchimento e gradientes de pressão transeptal diferentes aquando da presença de dissincronia.(figura 4)Na população em estudo foram descritos 3 padrões característicos de deformação septal:

- 1) BRE1: dois picos de encurtamento (ϵ negativo) sistólicos em 28 doentes;
- 2) BRE2: pico de encurtamento pré-ejecção e posterior estiramento sistólico em 34 doentes;
- 3) BRE3: encurtamento sistólico pseudonormal com estiramento sistólico tardio menos pronunciado em 70 doentes.

Este estudo concluiu que se poderiam prever melhorias estatisticamente significativas após TRC em doentes com padrão de deformação BRE1 e BRE2, tal não se verificando para BRE3. O padrão BRE1 seria um melhor preditor para a resposta á TRC que o padrão de BRE2, $p < 0,01$.(59)

A avaliação de um novo parâmetro baseado na determinação do ϵ radial *delay* (RSD) dos segmentos basais e médio ventriculares foi inicialmente conceptualizada por Lim *et al.*(56)

O estudo de Kydd *et al* comparou a determinação do RSD com as medidas de dissincronia clássicas, e outras avaliadas por ST, para determinar a resposta á TRC e o prognóstico.(60) Este estudo incluiu doentes com IC, candidatos a TRC com classes funcionais III/IV NYHA, QRS > 120 ms, e com valores médios de FEVE de $23 \pm 7\%$. Responder foi sinónimo de uma redução $\geq 15\%$ no VSVE, 6 meses após a TRC. O novo parâmetro apresentado incorpora o *timing* do movimento segmentar miocárdico e a amplitude da deformação. A amplitude de deformação por sua vez é uma medidor potencial da reserva contrátil (e

portanto de miocárdio viável). Os autores consideram que às áreas de baixa amplitude de deformação corresponde tecido fibrótico, e, identificando essas áreas seria possível identificar doentes (e localizações) a evitar para a colocação de *pacing biventricular*.

A amplitude do ϵ miocárdico não é um parâmetro habitualmente medido, sendo a maioria dos índices de dissincronia baseados apenas no parâmetro tempo. Assim a quantidade de energia desperdiçada não é tida em conta. O conceito de RSD resulta da quantificação da extensão da energia gasta sobre o tempo, pelo miocárdio díssincrono derivado do RSD total dos 12 segmentos basais e médio ventriculares.

Os autores concluíram que o novo parâmetro proposto teve uma excelente acurácia para prever a resposta à TRC, com uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 88%. Para além disso, o parâmetro mostrou ter uma importância prognóstica estatisticamente mais significativa do que os métodos de velocidade determinados por DT ou de tempo para pico por ST. (60)

Em 2013, Tatsumi *et al* e Chan *et al* testaram a seleção de doentes para TRC baseada em índices dissincronia e descoordenação radiais, respectivamente.(61, 62)Tatsumi *et al*. realizaram um estudo com 75 doentes candidatos a TRC. O parâmetro de dissincronia calculado foi o índice de dissincronia do ϵ radial (RSDI). Este parâmetro tal como o apresentado por Kydd *et al* permite para além da quantificação da dissincronia, uma quantificação da contractilidade residual do miocárdico, identificando conseqüentemente miocárdio viável. O RSDI é calculado como a diferença média entre o pico sistólico final do radial ϵ , dos 6 segmentos basais. A resposta á TRC foi definida como uma diminuição do VSVE maior do que 15%. Este estudo concluiu que um RSDI $\geq 6,5\%$ pré-TRC é um marcador de prognóstico favorável pois traduz a existência de maior quantidade de miocárdio viável. A redução nos primeiros dias após a TRC do RSDI $\geq 1,5\%$ foi igualmente associada com prognóstico favorável, tal como o parâmetro anterior, $p < 0,01$. (61)

Chan *et al* avaliaram um novo parâmetro, o índice de descoordenação radial médio-ventricular (RDI-M) (valor de corte de 38%). Este estudo avaliou 120 doentes candidatos a TRC. Os autores para isolarem variáveis dividiram os doentes em subgrupos: género masculino vs feminino, etiologia isquémica vs não-isquémica, duração do QRS ≥ 150 vs. < 150 ms. Consideraram-se respondedores os doentes com melhoria $\geq 15\%$ do VSVE. Os autores avaliaram também como parâmetros de dissincronia radial: o tempo para pico das paredes AS-P (valor de corte ≥ 130 ms) e o desvio padrão do tempo para pico de ϵ radial para 6 segmentos.

Num ventrículo díssincrono, durante a fase de ejeção os segmentos dissíncronos do miocárdio tornam-se mais finos na direção radial resultando em ϵ (e SR) negativos havendo simultaneamente segmentos que contraem resultando em ϵ positivo. O RDI-M traduz o ratio de estiramento médio sobre o ratio de espessamento médio nos 6 segmentos médio-miocárdicos durante a fase de ejeção.

O estudo concluiu que combinando as características de variáveis favoráveis e o RDI-M, se conseguia na população em estudo um odds ratio elevado para a previsão de resposta á TRC.

Iwano *et al* realizaram um primeiro estudo que demonstrou que, o índice de dispersão do SR (SRDI) previa a resposta aguda à TRC com maior acurácia que os métodos baseados no tempo para pico. O SRDI é calculado como a média de todos os SR durante a sístole, menos o pico de ϵ global, podendo ser calculado para o SR longitudinal, radial ou circunferencial. Este parâmetro baseia-se no conceito de que, se a contração do VE for síncrona, a função sistólica global do VE será em teoria igual á média da função segmentar sistólica. Assim a média dos SR de pico dos segmentos, representa a função global sistólica do VE quando a contração é síncrona e o SR de pico sistólico global representa a função do VE na presença de dissincronia.(63) Para testarem este parâmetro realizaram um estudo de centro único com 40 doentes candidatos a TRC, e compararam a resposta por SRDI com os índices de tempo para pico do ϵ sistólico radial, longitudinal e circunferencial. Definiram a resposta á TRC como uma

melhoria $\geq 15\%$ do VSVE, e realizaram medições pré TRC e após 6 meses da terapêutica. O grupo de estudo tinha uma duração média de QRS de 164 ± 27 e um valor médio de FEVE de $28 \pm 7\%$. O estudo concluiu que o SRDI previa resposta a TRC e taxa de eventos cardíacos com maior acurácia que os parâmetros tempo para pico.(64)

Em 2014 Marechaux *et al*, analisaram a morfologia da deformação do septo através dos três padrões, baseados no estudo de Leenders *et al*.(59) Os doentes em estudo eram candidatos a TRC, com duração de QRS 159 ± 27 ms e padrão de BRE, classes de NYHA III-IV e FEVE média 26 ± 4 . (65) Foram definidas duas respostas para TRC. A primeira, dita normal com uma redução do VSVE $\geq 15\%$ após 9 meses de seguimento e uma "super-resposta" como um aumento de 50% na FEVE e com uma redução do VSVE $\geq 15\%$ associadas a uma melhoria da classe NYHA. Este estudo demonstrou que os padrões 1 e 2 eram altamente preditivos de remodelagem inversa após TRC (valor preditivo positivo de 91%). De notar que 36% dos doentes com padrão 1 de deformação foram super-respondedores á terapêutica. O padrão de deformação 3 mostrou associar-se a um fraco resultado após TRC.

Marechaux *et al*, confirmaram os resultados inicialmente apontados no estudo de Leenders *et al*, e sugerem a análise de padrões da ϵ como uma abordagem capaz na seleção de doentes para TRC.(65)

Strain circunferencial do ventrículo esquerdo

O estudo de Knebel *et al* utilizou apenas a análise do ϵ circunferencial do VE para prever a resposta á TRC. Neste estudo de um único centro foram incluídos 38 doentes com IC em classe funcional NYHA II-IV com uma FEVE média de $25,0 \pm 8,0\%$ e uma duração média do QRS 165.1 ± 10.8 ms. Realizou-se o *follow up* durante 6 meses(tempo mínimo). A resposta á TRC foi definida como uma redução do VFSVE de mais de 15% e um aumento do FEVE $>25\%$ face ao nível basal. Foram analisados 6 segmentos: anteroseptal, anterior, lateral, posterior, inferior, e

septal. Foram calculados os atrasos máximos em segmentos opostos. Dezoito doentes foram respondedores à TRC. (66) Apesar de se terem verificado melhorias no ϵ circunferencial após a TRC, não foi detetado um incremento deste parâmetro na previsão de resposta à TRC, quando comparado com o ϵ longitudinal ou radial do VE, nem mesmo quando comparado com os parâmetros de dissincronia derivados do DT.(66)

O estudo retrospectivo de centro único realizado por Kaufman *et al* tinha a premissa de analisar dois componentes do ϵ (circunferencial e radial) por ST. Neste estudo foram inicialmente selecionados um total de 97 doentes, para uma inclusão de 70 doentes. Os doentes apresentavam IC com classe funcional II-IV, uma FEVE < 35%, e uma duração média do QRS 138 ± 24 ms. Avaliando o ϵ circunferencial e radial: para cada doente foram analisados 6 segmentos, os mesmos que no estudo de Knebel *et al*. Foram calculados o desvio padrão do tempo para pico sistólico de ϵ para cada segmento, e a média do pico sistólico de ϵ , a partir dos 6 segmentos. A resposta à TRC foi definida como uma redução do VSVE superior a 15%. Os parâmetros de dissincronia melhoraram significativamente com a TRC; no entanto foi notada apenas uma melhoria nos índices de dissincronia longitudinal e radial, mas não nos parâmetros de mecânica circunferencial. Na realidade a dissincronia circunferencial apresentava ausência de significância estatística, com sensibilidade de 66% e especificidade de 43% $P=0,60$. (67)

O estudo STAR também quantificou dissincronia utilizando ϵ circunferencial. A dissincronia circunferencial foi definida como uma diferença entre o pico do ϵ circunferencial dos segmentos da anteroseptal e posterior. Um valor superior a 130 ms, foi considerado um critério de dissincronia intraventricular. O critério de resposta á TRC foi definido como um aumento na FEVE $\geq 15\%$. Este estudo foi coincidentes com os anteriores, e não identificou a dissincronia por ϵ circunferencial do VE como tendo capacidade para prever o resultado da TRC.(58)

Apesar dos primeiros estudos que verificaram a utilidade da análise do ϵ circunferencial terem apresentado resultados negativos, dois estudos mais recentes apresentaram resultados contrários.

Num primeiro estudo por Artis *et al*, com 41 doentes candidatos a TRC avaliou-se o atraso entre paredes opostas para o ϵ circunferencial sistólico, e no SR sistólico e diastólico. Definiu-se resposta á TRC como uma redução do VSVE de mais de 15%. Foi observada redução significativa nos índices de dissincronia após TRC. Este estudo revelou um novo índice de dissincronia, o atraso no SR sistólico circunferencial do VE, estatisticamente significativo $p < 0.05$. De entre os parâmetros analisados este revelou ser o melhor preditor de resposta pós 6 semanas da TRC. (68)

Silva *et al* propuseram em 2010 uma nova metodologia de quantificação de dissincronia. Este estudo avaliou a dissincronia do VE determinando a sobreposição entre traçados de ϵ (circunferencial e radial) das paredes do VE durante o ciclo cardíaco, e a capacidade desta abordagem em identificar respondedores á TRC. Foram incluídos 50 doentes com indicação para TRC e feito o seguimento durante 6 meses. Os traçados de ϵ foram processados posteriormente utilizando um algoritmo matemático, e a quantificação de dissincronia do VE expresso como um índice dos traçados sobre o tempo. Definiu-se resposta á TRC como uma redução do VSVE de mais de 15%. Os respondedores á TRC mostraram ter uma maior dissincronia avaliada pela análise do ϵ circunferencial e radial. Um valor de corte de 7% para ϵ radial e 8,5% para ϵ circunferencial identificava respondedores á TRC. Silva *et al* concluíram que a quantificação da sobreposição temporal dos ϵ s do VE com um algoritmo matemático permite determinar dissincronia intraventricular ao longo do ciclo cardíaco. O novo índice mostrou ser útil na seleção de doentes para TRC. (69)

Speckle Tracking tridimensional

O documento orientador de 2011 afirma que a metodologia ST-3D quando comparada com a tradicional apresenta uma distribuição espacial mais homogénea dos parâmetros medidos em VE normais, coeficientes de correlação mais elevados, viéses mais pequenos, e limites de concordância mais apertados.(23)

Vários índices de dissincronia foram sugeridos como preditores de resposta á TRC por terem revelado boa correlação com a presença real de dissincronia.(23, 49-51)

Um dos estudos que avaliou a capacidade de prever resposta á TRC por um índice de dissincronia 3D foi realizado por Tatsumi *et al.* Foi testada a capacidade de um índice derivado do ϵ tridimensional para quantificar dissincronia, função miocárdica residual e prever resposta á TRC. A *area ϵ* baseia-se na aplicação tridimensional do conceito de SDI, e é quantificado pela percentagem de deformação da superfície endocárdica do VE, fazendo a integração do ϵ longitudinal e circunferencial. O *ϵ dyssynchrony index with 3-dimensional area tracking (ASDI)* é calculado como a diferença entre o valor máximo de ϵ e o valor máximo ϵ no final da sístole, dos 16 segmentos do VE.(70)

Este estudo de centro único contou com apenas 15 doentes com IC, classes NYHA III-IV, com FEVE média de $27 \pm 7\%$, e duração média do QRS 172 ± 30 ms. Consideraram-se respondedores os doentes com diminuição do VSVE $\geq 15\%$. Os autores deste estudo consideraram um valor de corte do ASDI $\geq 3,8\%$. Repetiram-se as medições 6 meses após TRC.(70) Este estudo concluiu que o ASDI previa resposta á TRC com uma sensibilidade de 78% e especificidade de 100% com uma área sob a curva de 0,93, $p < 0,01$.(70)

Em 2014 Luo X *et al* realizaram um estudo com 149 doentes com IC para testarem a reprodutibilidade e capacidade do parâmetro ASDI para avaliar a função global do VE, validando os resultados prévios apresentados por Tatsumi *et al.* Este estudo avaliou para além do ASDI o ϵ global circunferencial, longitudinal e radial. O ASDI mostrou a maior correlação com a FEVE $r = 0,982$, $p < 0,01$, e a menor variabilidade intra (ICCs: 0.986, $p < 0,01$) e inter-

observador (ICCs: 0,978, $p < 0,01$) que todos outros parâmetros de dissincronia tridimensionais avaliados. (51)

O ST-3D revela-se uma abordagem promissora para a seleção de doentes para TRC devido á sua metodologia relativamente simples, e por se revelar rápida, e reprodutível na quantificação de dissincronia do VE. No entanto apesar de ter sido validado por sonomicrometria não existe nenhuma metodologia *gold standard* para validar a determinação da função ventricular em 3D (23)e, á semelhança da ST, a ST-3D também está implementada com logaritmos característicos de cada fabricante. (23)

Ressonância Magnética Nuclear

A ecocardiografia não é o único meio não invasivo para avaliar a mecânica do VE. A ressonância magnética nuclear (RMN) cardíaca demonstrou ser um método eficaz de quantificação de dissincronia. (71) De facto a RMN é considerada o *gold standard* imagiológico para a determinação do ϵ miocárdico.(72) Vários estudos sugeriram também que a análise de dissincronia por esta metodologia pode ter valor preditivo na resposta á TRC.(71, 73)

A RMN não está tão dependente do utilizador e do doente como a ETT. Para além do referido, a avaliação por RMN não está dependente do deslocamento de speckles fora do plano, nem de *softwares* com diferentes algoritmos, e necessidade de *tracking* da região de interesse como na metodologia de ST.(73)

A RMN permite uma elevada resolução espacial com um excelente *signal-to-noise ratio* e tracking altamente reprodutível.

Apesar da sua sensibilidade para quantificar dissincronia, a RMN é um método dispendioso, que requer uma metodologia e pós processamento de imagem complexos, e por isso com perda da aplicabilidade na prática clínica.(71, 73)

A explicação detalhada do mecanismo e procedimento de análise de dissincronia por RMN foge do âmbito deste artigo e pode ser encontrada numa revisão recente por Ibrahim *et al.* (74)

Inicialmente o método proposto para a determinação de dissincronia foi o *tagging* miocárdico (MR-MT), validado no estudo realizado por Helm *et al.*(72)

A utilidade do ϵ circunferencial por MR-MT foi sugerida inicialmente pelos estudos de Nelson *et al*, e Russel *et al.* (75, 76)

Billchick *et al* testaram, num estudo de coorte em doentes com IC propostos a TRC, o índice *circumferential uniformity ratio estimate* (CURE), obtido por MR-MT . O estudo contou com 20 doentes com FEVE média de $23\pm 5,7\%$. A resposta a TRC foi definida como melhoria clínica (classe NYHA). (73)

Utilizando o MR-MT no individuo normal observa-se uma progressão do ϵ , uniforme pelos 24 segmento ao longo do ciclo cardíaco , havendo um ϵ síncrono para cada segmento ao longo da circunferência do VE. No VE díssincrono tal não se observa. O índice CURE cujos valores variam de 0 (dissincronia pura) a 1 (sincronia perfeita), quantifica esta dissincronia circunferencial do VE. (73)

Este primeiro estudo utilizando a quantificação do ϵ por RMN, concluiu que os controlos possuíam uma contração síncrona do VE (CURE $0,96\pm 0,01$). Utilizando um valor de corte $\leq 0,75$ para o índice CURE obteve-se uma acurácia de 90% para a previsão de melhoria de classe funcional pós TRC. (73)

Em 2013 foi proposta uma nova metodologia por RMN para a quantificação do ϵ ventricular, o *feature tracking cardiovascular* magnetic ressonance (FT-CMR).(71)

Este estudo realizado por Onishi *et al*, comparou o FT-CMR com a metodologia de ST num estudo retrospectivo com 72 doentes. Esta abordagem é em conceito, semelhante á MR-MT diferindo no modo semiautomático como é feito o *tagging* miocárdico, e neste estudo, no vector de ϵ (radial) analisado.(71)

A dissincronia radial avaliada por ST foi definida como tempo para pico de ϵ AS-P ≥ 130 ms. A dissincronia radial determinada por FT-CMR apresentava forte correlação com a determinada por ST ($r = 0,93$) $p < 0,01$. (71)

A utilidade da FT-CMR para determinar respondedores á TRC não foi ainda testada, mas mostrou-se como uma abordagem aparentemente vantajosa face ao MR-MT, por não exigir um processamento tão complexo, e *tagging sequences* específicas.(71)

Wu *et al* em 2014 testaram a real capacidade da CMR-FT para analisar o ϵ (circunferencial) sistólico, e o tempo para ϵ (circunferencial) sistólico.(77)

O estudo incluí um total de 20 doentes, 10 portadores de BRE, 10 portadores de cardiomiopatia hipertrófica CMH, e 10 controlos.

Determinaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os valor de ϵ sistólico determinados por CMR-FT e MR-MT ($-23.8 \pm 9.9\%$ vs $-13.4 \pm 3.3\%$, $p < 0.001$).

Os autores concluíram que para determinar os dois parâmetros de ϵ circunferencial analisados a CMR-FT não substitui atualmente o método de MR-MT. (77)

Discussão

Revisitando o *Doppler Tecidual*

Como foi referido anteriormente, o estudo PROSPECT evidenciou que avaliação da dissincronia intraventricular através do estudo de velocidades do miocárdio por DT tem uma má correlação com a resposta a TRC(9). Após este estudo multicêntrico, com um grande número de doentes, a abordagem DT para prever resposta á TRC foi subjugada para segundo plano. No entanto este estudo revelou importantes falhas:

i)Notou-se a clara fragilidade da metodologia utilizada neste estudo no que concerne á reprodutibilidade intra e inter-observador;

ii)Quando foi iniciado, há cerca de 10 anos, a aplicação da metodologia DT para detetar dissincronia estava a dar os primeiros passos, e os centros de estudo não utilizavam os parâmetros de dissincronia (derivados de DT) frequentemente. Não existia ainda um consenso de como realizar aquisição *online* e a análise *offline*.(18) Refere-se também que não foram realizadas tentativas de elaboração de um programa de treino para DT entre os participantes do ensaio.(18)

ii)A mensuração da variabilidade da dissincronia foi realizada não no início mas depois de completo o estudo, o que resultou inevitavelmente em fraca reprodutibilidade entre todos os parâmetros ecocardiográficos.(18)

Zhang *et al*(78), referiram ainda outros fatores que poderão ter contribuído para os resultados negativos do PROSPECT: diferentes sistemas ecocardiográficos, falta de atenção á anatomia venosa cardíaca, e falta de atenção para a determinação da viabilidade e fibrose do VE. (33)

Um avaliação Zhang *et al* sobre a variabilidade intra e inter-observador, demonstrou que dois ecocardiografistas experientes tinham uma melhor concordância, em comparação com dois iniciados, demonstrando o importante papel de um programa *hands on training*. No

entanto, a solução de todas as limitações apresentadas, não resolveria toda a problemática da dificuldade de selecionar doentes para TRC utilizando DT.(78)

Speckle Tracking-TRC

Para se otimizar a estratégia de tratamento da IC é necessário, como vimos ao longo desta tese, localizar qual o melhor segmento do VE para a implantação do electrocatéter esquerdo, num local que para além de dissíncrono seja também constituído por miocárdio viável. Isto só é possível através de um método imagiológico apropriado e de uma metodologia de implantação capaz de colocar os electrocatéteres nos locais adequados.

É significativa a percentagem de deslocamentos dos electrocatéter implantados (7%)(79), que quando deslocados para localizações discordantes irão à partida condicionar uma baixa taxa de resposta. Uma questão relevante a colocar-se é se nos estudos sobre a utilidade do ST, estes doentes que sofreram deslocação do electrocatéter deveriam ter sido excluídos. Quanto à metodologia de implantação esta é atualmente dependente da anatomia venosa cardíaca, no entanto é possível avaliar o miocárdio viável e a presença de dissincronia.

A RMN cardíaca é atualmente o *gold standard* para a determinação de tecido fibroso no VE. No entanto, apresenta limitações quanto ao custo e disponibilidade.(80)

A ETT por sua vez, é versátil, barata e de natureza quantitativa, e apesar de não ser possível determinar diretamente a presença de tecido fibroso, a presença de um reduzido valor de ϵ miocárdico por ST, faz supor a ausência de reserva contráctil. Em estudos de centro único o parâmetro tempo para pico de ϵ sistólico AS-P mostrou ser capaz de identificar respondedores à TRC identificando doentes com maior dissincronia intraventricular. Para além disso é consensual que se evite a colocação do pacing biventricular em locais com baixa reserva contráctil. Esta pode ser identificada por alguns índices de dissincronia baseados no ϵ , por exemplo o índice apresentado por Kydd *et al.* A área curva de pressão- ϵ fornece uma

quantificação com boa acurácia do trabalho regional, estando este método a ser atualmente testado para verificar se pode ser útil na seleção de doentes submetidos a TRC.(12)

Todos parâmetros de dissincronia avaliados por ST são dependentes do utilizador dado que se trata de um método semi-automatizado. São igualmente dependentes do fabricante do equipamento e do tipo de ϵ a analisar. Assim o uso de ST antes de uma generalização deverá ser validado por um estudo multicêntrico, á semelhança do estudo PROSPECT para DT, na procura de serem evitados erros grosseiros de metodologia. Um programa de treino dedicado também deverá ser realizado para garantir máxima reprodutibilidade.

O parâmetro de tempo para pico AS-P parece estar relativamente pronto para entrar na prática clínica no entanto, alguns estudos como por exemplo o de Tatsumi *et al*(índice de dissincronia radial) apesar de apresentarem resultados promissores utilizam parâmetros de dissincronia complexos cuja introdução na prática clínica diária deverá ser difícil.

Resposta á TRC

O critério de resposta á TRC é um dos principais pontos que necessita de standardização para se validar futuramente um parâmetro de previsão de resposta.

Como vimos previamente neste documento foram realizados estudos em que os critérios de resposta se resumiram á melhoria da FEVE outros á diminuição do VSVE (Lim *et al*), e outros definiram resposta como melhoria da FEVE e do VSVE(54, 56). As melhorias de 15% nos parâmetros de FEVE e VSVE revelaram ser os critérios de resposta mais frequentemente utilizados, com maior preponderância para o VSVE. No entanto para o mesmo critério, alguns estudos utilizam *cut-offs* diferentes. Alguns autores consideram uma melhoria significativa do VSVE \geq a 15% e outros \geq a 25% (66). Um estudo de Yu *et al* mostrou que o aumento de FEVE

>15% é tradutor de alterações objetivas da geometria do VE, e tem um impacto em termos de prognóstico .(81)

O critério de resposta á TRC que prevaleceu em estudos mais recentes foi o da diminuição do VSVE $\geq 15\%$. Nenhum estudo foi realizado comparando qual o melhor critério de resposta nomeadamente melhoria do VSVE ou da FEVE.

Não só o critério a ser avaliado como resposta á TRC deve ser uniformizado, mas também o tempo em que é realizada a ETT de seguimento aos doentes. Um grande número de estudos optou por realizar estas medições aos 6 meses. Marechaux *et al*, realizaram o seguimento aos 9 meses, Lim *et al* aos 3 meses e o primeiro estudo realizado, por Suffoletto *et al* com ETT de seguimento realizada num espaço temporal variando entre os 3 e os 13 meses. Para serem comparáveis as ETT de seguimento deveriam ser realizadas no mesmo tempo.

Quando se aborda o tratamento doentes com IC não são apenas os critérios ecocardiográficos que pretendemos otimizar. De facto é questionável até que ponto a definição ecocardiográfica de melhoria á TRC faz sentido atendendo ao facto de que esta terapêutica pretende obter melhorias essencialmente sintomáticas. Mesmo resultados como a redução da mortalidade não são os únicos que os clínicos e doentes ambicionam. O aumento da qualidade de vida e a melhoria da sintomatologia são também importantes, apesar de serem claramente de mais difícil medição e comparação.(82) Estudos mais recentes, como o de Marechaux *et al* já incluíram como critério de resposta, a melhoria de classe NYHA.

Se os ensaios seguirem uma linha de melhoria das medidas sintomáticas, um estudo deve ser feito para documentar a reprodutibilidade dos critérios de resposta.(82) A reprodutibilidade tem que ser garantida fazendo medições de linha basal, e no seguimento por investigadores que estejam duplamente cegos. Os investigadores devem depois fazer cálculos e classificar os doentes como respondedores ou não respondedores.(83)

Doentes alvo

Uma das problemáticas mais evidentes dos estudos sobre a importância dos novos métodos ecocardiográficos para a seleção de doentes para TRC é o número baixo de doentes que estes incluem. (84) De facto a maioria dos estudos realizados incluem menos do que 100 doentes e o estudo com maior número incluía 240.(60)

Nos doentes em que foram testados novos critérios para seleção de doentes para TRC havia alguma uniformização dos parâmetros de FEVE <35% e duração do QRS ≥ 120 ms, por esta metodologia ter sido aplicada em doentes candidatos clássicos á TRC.

Apesar desta uniformização mais de 150 variáveis foram identificadas como predictoras de sobrevivência na IC. A resposta á TRC depende de várias variáveis nomeadamente o *status* do doente, multi-morbilidade, a fibrose miocárdica, a região de ativação mais tardia, entre muitas outras.(82, 85-87) Porém nos estudos analisados notou-se uma clara falta de concordância logo quanto á etiologia da IC, em que alguns autores não discriminam, e outros apresentam números variáveis de doentes com IC de etiologia isquémica e não-isquémica.

Fibrilhação auricular vs TRC

As recomendações internacionais consideram doentes com fibrilhação auricular(FA) candidatos para TRC, e estes constituem um subgrupo significativo dos doentes com IC. Apesar de contemplado pelas *guidelines*, estas não definem uma estratégia para diferenciar abordagens de acordo com a carga da FA. Importa lembrar que um ritmo cardíaco de FA reduz a percentagem de batimentos biventriculares efectivamente regulados. (88) O próprio aumento da FC em doentes com FA, por exemplo motivado pelo exercício físico, pode sobrepor-se ao do pacing biventricular, agravando a situação referida no parágrafo anterior.

Gasparini *et al* concluíram que a FA pode efectivamente ter um impacto negativo no resultado da terapêutica de ressincronização se não for cuidadosamente monitorizada. É

necessária uma avaliação diagnóstica precisa para determinar o verdadeiro peso que a FA tem no quadro clínico do doente. Em doentes com FA, Gasparini *et al* sugerem que se esta condicionar FC moderada a alta, a ablação do nodo AV, ou mesmo do circuito elétrico das veias pulmonares pode ser uma ferramenta fundamental para alcançar todo o potencial terapêutico da TRC. (88)

Nos estudos referidos neste documento, sobre mecânica ventricular e CRT, a maior parte incluiu doentes em ritmo sinusal, pelo que a aplicação dos índices a doentes com FA está por validar. É no entanto possível especular, que a FA em contexto TRC com uma percentagem de *pace* elevada poderá estar associada a resultados ecocardiográficos semelhantes.

Parâmetros de dissincronia

Identificar preditores de resposta para melhor seleccionar os doentes submetidos a TRC é uma tarefa árdua, na qual os investigadores ainda não encontraram o seu santo graal.

Alguns autores defendem que é necessário que se responda primeiramente às seguintes questões:

- 1) Qual a metodologia com acurácia e reprodutibilidade que pode ser usada para quantificar dissincronia.
- 2) Determinar definitivamente o papel do VD.(86, 89)
- 3) Determinar o papel da mecânica diastólica do VE.(90)
- 4) Deverão os estudos centrar-se na determinação da presença de dissincronia ou na resposta a TRC.
- 5) Se o objectivo da TRC é a melhoria da qualidade de vida do doente e essencialmente sintomatologia, independentemente da mortalidade, qual é então a definição possível de resposta? NYHA? Qualidade de vida? Como definimos "resposta clínica"?

É necessário documentar e comparar a acurácia dos parâmetros de dissincronia em estudos bem controlados tais como, estudos de dissincronia *com pacing agudo (acute pacing)*, servindo os indivíduos para seus próprios controlos.(82)

No entanto previamente a selecionarmos o melhor parâmetro de dissincronia para prever TRC talvez seja necessário dar respostas a várias questões.

-Quantos segmentos devem ser analisados? Na parte dos resultados vimos estudos que analisaram 6, outros 12 segmentos inclusivamente para o mesmo ϵ .

-Deve ser utilizado o tempo para o início ou para o pico de contração / deformação?

-Deveríamos estudar apenas parâmetros de sístole?

-Qual o melhor, desvio padrão ou a diferença máxima? (86)

Nos estudos previamente analisados, foram utilizados diferentes parâmetros de dissincronia. Parâmetros de ϵ radial revelaram até á data serem os que melhor se correlacionam com a previsão de remodelagem inversa após TRC, mostrando-se significativamente melhores do que os parâmetros de ϵ longitudinal e circunferencial. O tempo para o pico de ϵ radial (AS-P) > 130 ms foi aquele que surgiu em vários estudos como capaz de prever resposta á TRC.

É relevante melhorar os critérios de seleção para TRC?

A TRC é uma indicação IA para os doentes envolvidos na maioria dos estudos para prever a resposta á TRC.(41) Compreenda-se a questão eticamente dúbia, de ter um verdadeiro grupo controlo.

É importante considerar um efeito placebo considerável. Cerca de 27-44% do grupo controlo (sem *pacing*) "são respondedores", de acordo com os 3 endpoints do MIRACLE(91): melhoria de NYHA, 6MWD, e QOL.(82) Dos 70% dos doentes do grupo com *pacing*

respondedores, é necessário retirar o efeito placebo, resultando que só cerca de 14%-29% dos doentes que receberam TRC são verdadeiros respondedores.(82)

Em resumo por cada 3,4-7,4 doentes com *pacing biventricular*, em apenas um doente será evidente um benefício verdadeiro, quando utilizamos *endpoints* a 6 meses.(82)

Quando analisamos o número necessário para tratar(NNT): para garantir sobrevida de um ano pós TRC o NNT é de cerca de 32, no entanto, este número melhora drasticamente, para 7,4 quando analisamos a sobrevida a 3 anos.(82) Os *endpoints* a 6 meses parecem não ser uma boa opção.

Apesar destes dados, critérios de seleção de doentes para TRC que garantam uma percentagem de respondedores de 80/90% são garantia uma melhoria significativa no número necessário para tratar(NNT).(82)

Convém no entanto não esquecer que a tentativa de identificar maneiras para melhorar critérios de resposta a TRC pode não ser a melhor maneira de melhorar a resposta á TRC.

Conclusão

Apesar do revés que a abordagem ecocardiográfica sofreu após o estudo PROSPECT novos métodos aparentam ser prometedoras alternativas e complementares para a seleção de doentes para TRC. O estudo de parâmetros de dissincronia baseados no ϵ radial parece oferecer uma alternativa prática e viável aos métodos clássicos de seleção de doentes para TRC.

Métodos mais recentes como o índices de dissincronia, dispersão radial e descoordenação radial, apesar de promissores carecem de um estudo randomizado multicêntrico que permitam a sua validação. Os conceitos inovadores de análise de padrões de deformação também carecem de maior validação. Resta igualmente saber qual a real utilidade na prática clínica destes métodos mais recentes, por serem técnica e teoricamente mais exigentes.

Em 2014 a adição de métodos novos métodos ecocardiográficos ainda não deve suplantar os métodos clássicos de seleção de doentes para TRC na prática clínica corrente, por estes ainda permanecerem os únicos métodos de seleção amplamente estudados na literatura.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses.

Fontes de Financiamento

O presente artigo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Académica

Este artigo de revisão foi redigido no âmbito da tese de Mestrado Integrado do aluno Diogo João Tavares Dias, da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2014.

Agradecimentos

Ao Doutor Rogério Teixeira pela constante disponibilidade, paciência e conhecimento que pautaram a sua orientação neste trabalho.

Ao Professor Doutor Pedro Monteiro, pela oportunidade de realizar este artigo de revisão.

Aos meus pais, por todo o ilimitado apoio que incansavelmente me dão.

À Bruna por todo apoio e incentivo.

Referências bibliográficas

1. Gaziano T RK, Paccaud F, et al. Cardiovascular Disease. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition. Washington (DC): World Bank; 2006. . 2006;Chapter 33.
2. Fátima Ceia CF. Insuficiência cardíaca: Internamento e ambulatório, unidades especializadas integradas em rede. *Revista Factores de Risco* 2007;5(Abr-Jun)(5):39-45.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-239.
4. John Gorcsan III M, Theodore Abraham, MD, Deborah A. Agler, RDMS, Jeroen J. Bax, MD, Genevieve Derumeaux, MD, Richard A. Grimm, DO, Randy Martin, MD, Jonathan S. Steinberg, MD, Martin St. John Sutton, MD, and Cheuk-Man Yu, MD,. *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*. *jecho*. 2008;10.1016/(01.003).
5. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European heart journal*. 2011;32(6):670-9.
6. Young JB AW, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289:2685–94.
7. Zannad F, Huvelle E, Dickstein K, van Veldhuisen DJ, Stellbrink C, Kober L, et al. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. *European journal of heart failure*. 2007;9(1):7-14.
8. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(5):765-70.
9. Zhang Q, Yu CM. Clinical implication of mechanical dyssynchrony in heart failure. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2012;20(3):117-23.
10. Angel Lopez-Candales M, FACC and Kathy Edelman. Ratio of Right to Left Ventricular Ejection: A Pilot Study Using Doppler to Detect Interventricular Dyssynchrony. *Clinical Cardiology*. 2011;34(6):366–71.
11. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *European heart journal*. 2004;25(7):571-8.
12. Smiseth OA, Russell K, Skulstad H. The role of echocardiography in quantification of left ventricular dyssynchrony: state of the art and future directions. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2012;13(1):61-8.
13. Saxon LA, Ellenbogen KA. Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *Circulation*. 2003;108(9):1044-8.
14. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, et al. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients. *Circulation*. 2001;104(25):3026-9.
15. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2005;352(15):1539-49.
16. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular

conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(8):1454-9.

17. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):2026-33.

18. Reynolds CR, Gold MR. Cardiac resynchronization therapy for mild heart failure: the time has come. *Circulation*. 2011;123(2):195-202.

19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-235.

20. Yu CM, Sanderson JE, Gorcsan J, 3rd. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *European heart journal*. 2010;31(19):2326-37.

21. C-M Yu HL, Q Zhang, J E Sanderson. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart*. 2003;89:54-60.

22. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2004;15(5):544-9.

23. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(3):277-313.

24. Maria João Vieira1* PHD RT, 2* MD, Lino Gonçalves1,3 MD, PHD, Bernard J. Gersh4 MB, ChB, DPhil, FRCP. Left Atrial Mechanics: Echocardiographic Assessment and Clinical Implications. 2013.

25. Bax JJ, Gorcsan J, 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(21):1933-43.

26. Cardim N, Cordeiro R, Correia MJ, Gomes E, Longo S, Ferreira T, et al. Tissue Doppler imaging and long axis left ventricular function: hypertrophic cardiomyopathy versus athlete's heart. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2002;21(6):679-707.

27. Matthew Richardson NF, Melanie J. Calvert1, John G.F. Cleland2, Luigi Tavazzi. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *European heart journal*. 2007(28):1827-34.

28. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-16.

29. Cerqueira MD. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.

30. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to

idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2003;91(6):684-8.

31. al NRVDVe. Tissue synchronisation imaging accurately measures left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. 2007(93):1034-9.

32. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, Chan HC, Chan YS, Yip GW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(5):677-84.

33. Kazemisaeid A, Rezvanfard M, Sadeghian H, Lotfi Tokaldany M, Mardanloo AS, Fathollahi MS. Comparison between tissue doppler imaging (TDI) and tissue synchronization imaging (TSI) in evaluation of left ventricular dyssynchrony in patients with advanced heart failure. *Echocardiography*. 2012;29(1):7-12.

34. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012;33(14):1787-847.

35. Prinzen FW, Vernooy K, De Boeck BW, Delhaas T. Mechano-energetics of the asynchronous and resynchronized heart. *Heart failure reviews*. 2011;16(3):215-24.

36. Buckberg G, Hoffman JI, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation*. 2008;118(24):2571-87.

37. Bijnens B, Claus P, Weidemann F, Strotmann J, Sutherland GR. Investigating cardiac function using motion and deformation analysis in the setting of coronary artery disease. *Circulation*. 2007;116(21):2453-64.

38. Bijnens B, Cikes M, Butakoff C, Sitges M, Crispi F. Myocardial motion and deformation: What does it tell us and how does it relate to function? *Fetal diagnosis and therapy*. 2012;32(1-2):5-16.

39. Alistair A Young BRC. Evaluation of left ventricular torsion by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2012. 2012;14(1):10.

40. Steeds RP. Echocardiography: frontier imaging in cardiology. *The British journal of radiology*. 2011;84 Spec No 3:S237-45.

41. Leslie A Saxon, Teresa DeMarco, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure: Indications Uptodate. 2013.

42. Sakamaki F, Seo Y, Ishizu T, Yanaka S, Atsumi A, Yamamoto M, et al. Tissue Doppler Imaging Dyssynchrony Parameter Derived From the Myocardial Active Wall Motion Improves Prediction of Responders for Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation Journal*. 2012;76(3):689-97.

43. Kim KH. Echocardiographic Measurement of Left Atrial Strain as a Tool for Assessing Left Atrial Function and Geometric Change. *Korean Circ J*. 2012;42(5):302-3.

44. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(7):788-802.

45. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain--a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1247-53.

46. Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2006;97(11):1661-6.

47. Becker M BE, Kühl H, Katoh M, Kramann R, Franke A, Bucker A, Hanrath P, Hoffmann R. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional

echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart*. 2006(Aug; 92(8)):1102-8.

48. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, Tops LF, Mollema SA, Marsan NA, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(20):1944-52.

49. Tatsumi K, Tanaka H, Matsumoto K, Hiraishi M, Miyoshi T, Tsuji T, et al. Mechanical left ventricular dyssynchrony in heart failure patients with narrow QRS duration as assessed by three-dimensional speckle area tracking strain. *The American journal of cardiology*. 2011;108(6):867-72.

50. Nesser HJ WL, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, Gorissen W, et al. Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease. *The American journal of cardiology*. 2009(15):1755-62.

51. Luo XX FF, Lee AP, Sun JP, Li S, Zhang ZH, Sanderson JE, Kwong JS, Zhang Q, Wang J, Yu CM. What can three-dimensional speckle-tracking echocardiography contribute to evaluate global left ventricular systolic performance in patients with heart failure? *Int J Cardiol*. 2014(2014 Jan 22.).

52. Shanks M, Antoni ML, Hoke U, Bertini M, Ng AC, Auger D, et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular diastolic function assessed with speckle-tracking echocardiography. *European journal of heart failure*. 2011;13(10):1133-9.

53. Knappe D, Pouleur AC, Shah AM, Cheng S, Uno H, Hall WJ, et al. Dyssynchrony, contractile function, and response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation Heart failure*. 2011;4(4):433-40.

54. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J, 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113(7):960-8.

55. Gorcsan J, 3rd, Tanabe M, Bleeker GB, Suffoletto MS, Thomas NC, Saba S, et al. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(15):1476-83.

56. Lim P, Buakhamsri A, Popovic ZB, Greenberg NL, Patel D, Thomas JD, et al. Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging: a new marker of response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2008;118(11):1130-7.

57. Shi H, Shu X, Wang F, Cui J, Chen H, Sun B, et al. Longitudinal two-dimensional strain rate imaging: a potential approach to predict the response to cardiac resynchronization therapy. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2009;25(7):677-87.

58. Miyazaki C, Redfield MM, Powell BD, Lin GM, Herges RM, Hodge DO, et al. Dyssynchrony indices to predict response to cardiac resynchronization therapy: a comprehensive prospective single-center study. *Circulation Heart failure*. 2010;3(5):565-73.

59. Leenders GE, Lumens J, Cramer MJ, De Boeck BW, Doevendans PA, Delhaas T, et al. Septal deformation patterns delineate mechanical dyssynchrony and regional differences in contractility: analysis of patient data using a computer model. *Circulation Heart failure*. 2012;5(1):87-96.

60. Kydd AC, Khan FZ, O'Halloran D, Pugh PJ, Virdee MS, Dutka DP. Radial strain delay based on segmental timing and strain amplitude predicts left ventricular reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013;6(2):177-84.

61. Tatsumi K, Tanaka H, Matsumoto K, Miyoshi T, Hiraishi M, Tsuji T, et al. Combined Baseline Strain Dyssynchrony Index and Its Acute Reduction Predicts Mid-Term Left Ventricular Reverse Remodeling and Long-Term Outcome after Cardiac Resynchronization Therapy. *Echocardiography*. 2013.

62. Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, Wu LS, Wang CL, Ho WJ, et al. Incremental value of radial discoordination index for the prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(3):213-22.
63. Iwano H, Yamada S, Watanabe M, Mitsuyama H, Nishino H, Yokoyama S, et al. Novel Strain Rate Index of Contractility Loss Caused by Mechanical Dyssynchrony. *Circulation Journal*. 2011;75(9):2167-75.
64. Iwano H, Yamada S, Watanabe M, Mitsuyama H, Mizukami K, Nishino H, et al. Strain Rate Dispersion Index Can Predict Changes in Left Ventricular Volume and Adverse Cardiac Events Following Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation Journal*. 2013;77(11):2757-65.
65. Marechaux S, Guiot A, Castel AL, Guyomar Y, Semichon M, Delelis F, et al. Relationship between Two-Dimensional Speckle-Tracking Septal Strain and Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Left Bundle Branch Block: A Prospective Pilot Study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2014.
66. Knebel F, Schattke S, Bondke H, Eddicks S, Grohmann A, Baumann G, et al. Circumferential 2D-strain imaging for the prediction of long term response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular ultrasound*. 2008;6:28.
67. Kaufman CL, Kaiser DR, Burns KV, Kelly AS, Bank AJ. Multi-plane mechanical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol*. 2010;33(2):E31-8.
68. Artis NJ, Oxborough DL, Birch KM, Williams G, Tan LB, Pepper CB. Short-axis 2D strain from speckle tracking predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography*. 2011;28(1):76-84.
69. Silva E, Sitges M, Doltra A, Mont L, Vidal B, Castel MA, et al. Analysis of temporal delay in myocardial deformation throughout the cardiac cycle: utility for selecting candidates for cardiac resynchronization therapy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010;7(11):1580-6.
70. Tatsumi K, Tanaka H, Tsuji T, Kaneko A, Ryo K, Yamawaki K, et al. Strain dyssynchrony index determined by three-dimensional speckle area tracking can predict response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular ultrasound*. 2011;9:11.
71. Onishi T, Saha SK, Ludwig DR, Onishi T, Marek JJ, Cavalcante JL, et al. Feature tracking measurement of dyssynchrony from cardiovascular magnetic resonance cine acquisitions: comparison with echocardiographic speckle tracking. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:95.
72. Helm RH, Leclercq C, Faris OP, Ozturk C, McVeigh E, Lardo AC, et al. Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain: implications for assessing cardiac resynchronization. *Circulation*. 2005;111(21):2760-7.
73. Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC, Helm RH, Weiss RG, Lima JA, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovascular imaging*. 2008;1(5):561-8.
74. Ibrahim el SH. Myocardial tagging by cardiovascular magnetic resonance: evolution of techniques--pulse sequences, analysis algorithms, and applications. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13:36.
75. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, Kramer A, Declerck J, Talbot M, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation*. 2000;101(23):2703-9.
76. Russel IK, Zwanenburg JJ, Germans T, Marcus JT, Allaart CP, de Cock CC, et al. Mechanical dyssynchrony or myocardial shortening as MRI predictor of response to biventricular pacing? *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2007;26(6):1452-60.
77. Wu L, Germans T, Guclu A, Heymans MW, Allaart CP, van Rossum AC. Feature tracking compared with tissue tagging measurements of segmental strain by cardiovascular magnetic

resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16(1):10.

78. Zhang Q, Liang YJ, Zhang QH, Li RJ, Chua Y, Xie JM, et al. Impact of a dedicated training program on the reproducibility of systolic dyssynchrony measures using tissue Doppler imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(2):210-7.

79. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *European heart journal*. 2007;28(18):2256-95.

80. Suhail MS, Wilson MW, Hetts SW, Saeed M. Magnetic resonance imaging characterization of circumferential and longitudinal strain under various coronary interventions in swine. *World journal of radiology*. 2013;5(12):472-83.

81. Yu CM BG, Fung JW, SchalijMJ, Zhang Q, van derWall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112.

82. Fornwalt BK. The dyssynchrony in predicting response to cardiac resynchronization therapy: a call for change. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(2):180-4.

83. Hulley SB CS, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Designing clinical research: an epidemiologic approach*. 2nd ed. Philadelphia: 2nd ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;. 2001.

84. Seo Y, Ishizu T, Sakamaki F, Yamamoto M, Machino T, Yamasaki H, et al. Mechanical dyssynchrony assessed by speckle tracking imaging as a reliable predictor of acute and chronic response to cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(7):839-46.

85. Bai R BL, Elayi C, Ching CK, Barrett C, Philipps K, et al. . Mortality of heart failure patients after cardiac resynchronization therapy: identification of predictors. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008;19:1259-65.

86. Szulik M SW, Lenarczyk R, Stabryła-Deska J, Kowalski O, Kalarus Z, Kukulski T. The incremental value of right ventricular indices for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *JASE*. 2011(24):170-9.

87. Anand IS FV, Fisher L . . Surrogate end points in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 2002(39):1414-21.

88. Gasparini M, Regoli F, Galimberti P, Ceriotti C, Cappelleri A. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2009;11 Suppl 5:v82-6.

89. Tabereaux PB DH, Kay GN, McElderry HT, Plumb VJ, Epstein AE. Limited response to cardiac resynchronization therapy in patients with concomitant right ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:431-5.

90. Doltra A BB, Tolosana JM, Gabrielli L, Castel MÁ, Berruezo A, Brugada J, Mont L, Sitges M. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular diastolic function: implications for clinical outcome. *J Card Fail*. 2013;19(12)(Dec 2013):795-801

91. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation*. 2003;108(21):2596-603.

Anexos

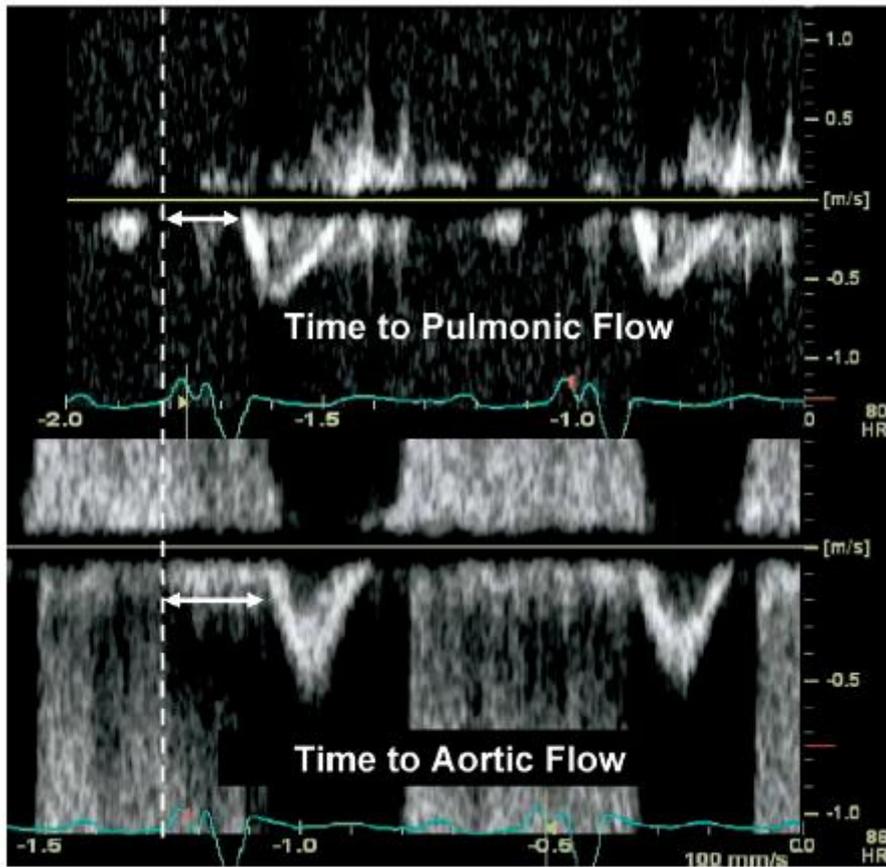


Figura 1: Imagem de doppler pulsado avaliando o fluxo sistólico do TSVE e do TSVD demonstrando atraso significativo na ejeção do VE (> 40 ms). Retirado de *John Gorcsan III, 2008*

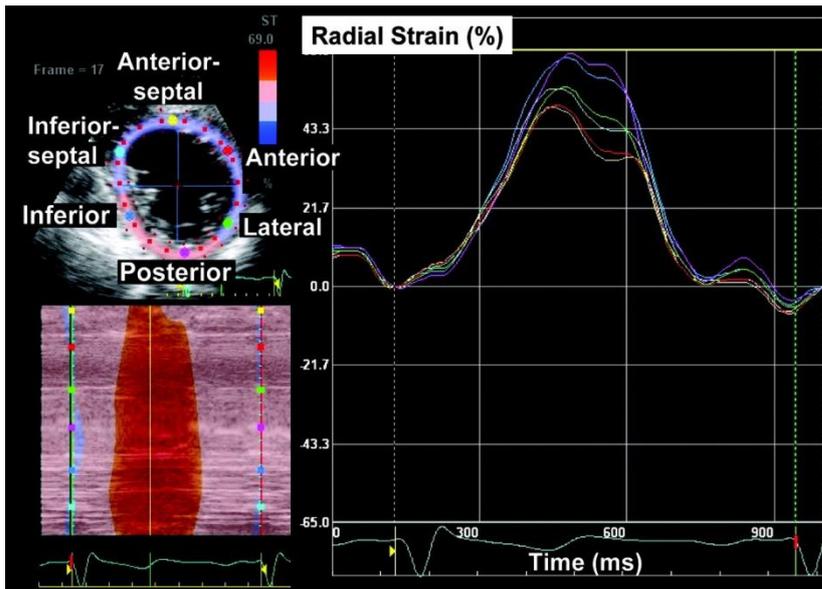


Figura 2: Análise de curva ϵ radial-tempo, em controlo. ϵ radial calculado por ST ao longo de um ciclo cardíaco. São atribuídas cores às curvas correspondentes às regiões miocárdicas previamente definidas na figura (amarelo- septo anterior; vermelho- segmento anterior; verde-lateral; roxo-posterior; azul-escuro- inferior; azul-claro- septal). Note-se que o tempo para o valor máximo do ϵ em sujeito normal ocorre de forma síncrona sobre um período de tempo bastante estreito. Retirado de *Matthew S. Suffoletto, 2006*

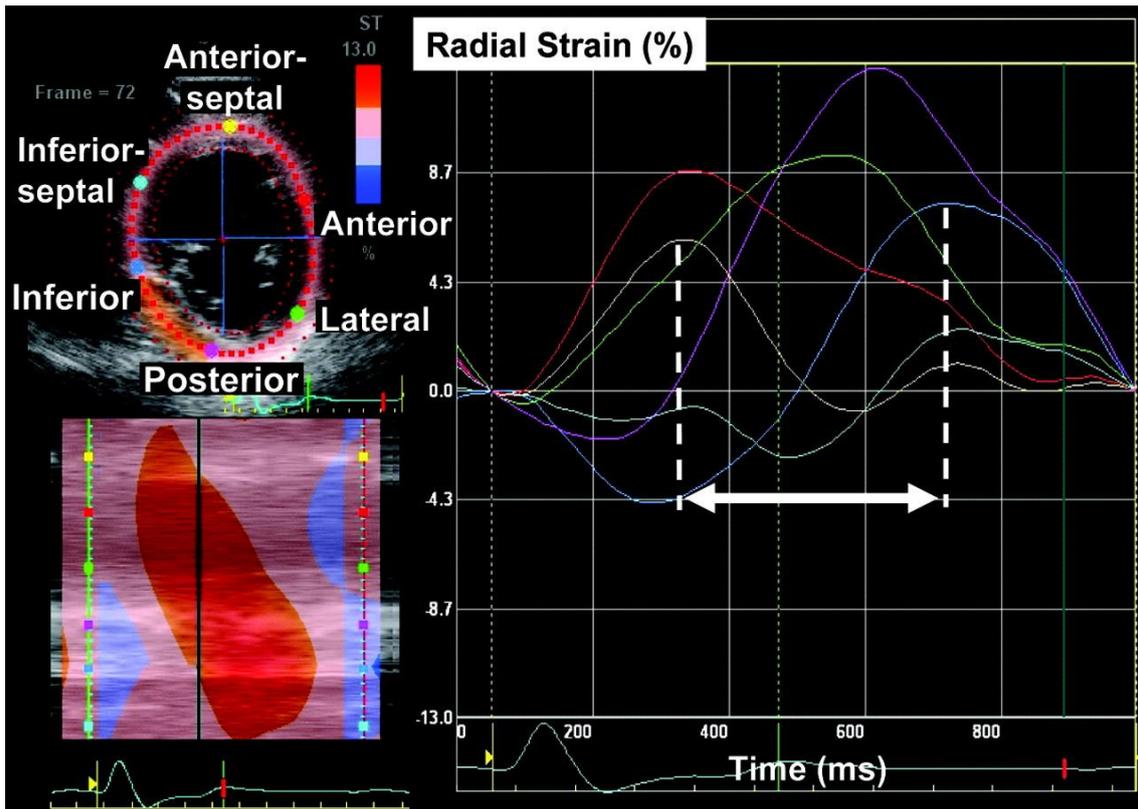


Figura 3: Análise de curva ϵ radial-tempo, em doente com IC com BRE. ϵ radial calculado por ST ao longo de um ciclo cardíaco. São atribuídas cores às curvas correspondentes às regiões miocárdicas previamente definidas na figura (amarelo- septo anterior; vermelho- segmento anterior; verde-lateral; roxo-posterior; azul-escuro- inferior; azul-claro- septal). A dissincronia neste estudo foi definida como um atraso maior ou igual a 130 ms, entre o pico de ϵ radial das paredes anteroseptal e posterior. Retirado de *Matthew S. Suffoletto, 2006*

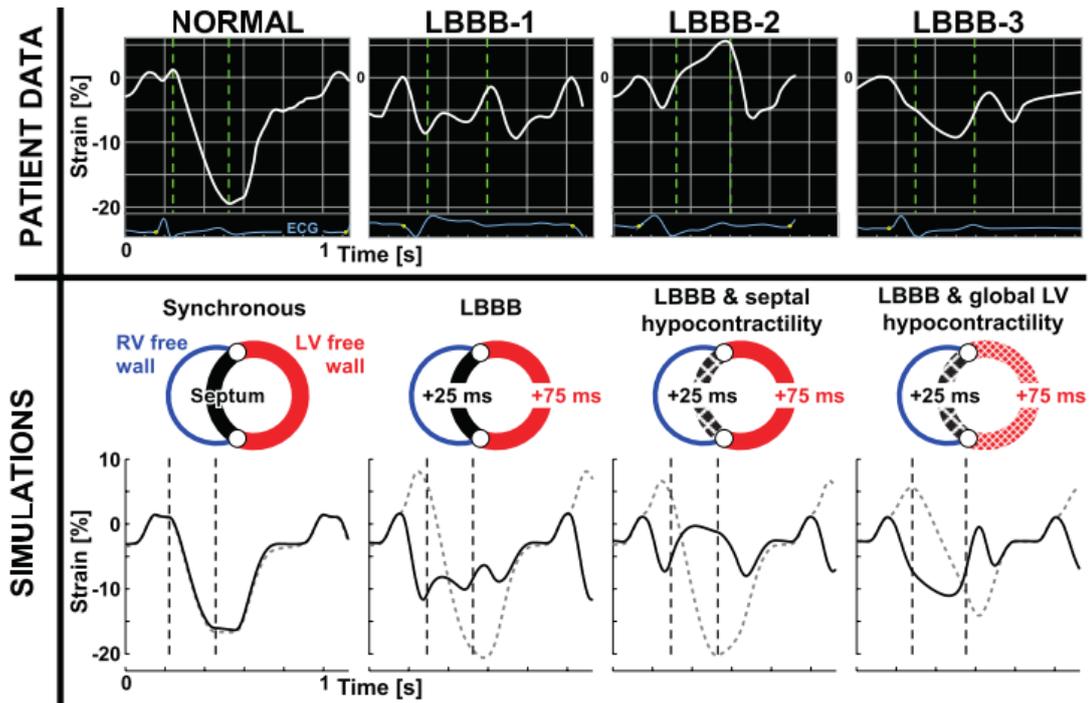


Figura 4: Comparação entre padrões de deformação septal medidos e simulados. Para um indivíduo saudável (NORMAL) e 3 doentes típicos, cada um representando um subgrupo de BRE (LBBB) (LBBB-1, LBBB-2, LBBB-3) a deformação septal das imagens de cima são comparadas com os modelos de simulação nas imagens inferiores. O ϵ da parede septal e da parede livre do VE são representadas respectivamente pelas linhas cheias ou a tracejado. As linhas verticais a tracejado representam a abertura e encerramento da válvula aórtica. Note-se a correlação entre as imagens dos doentes (superiores) com as da simulação (inferiores).

Retirado de *Geert E. Leenders, 2011*

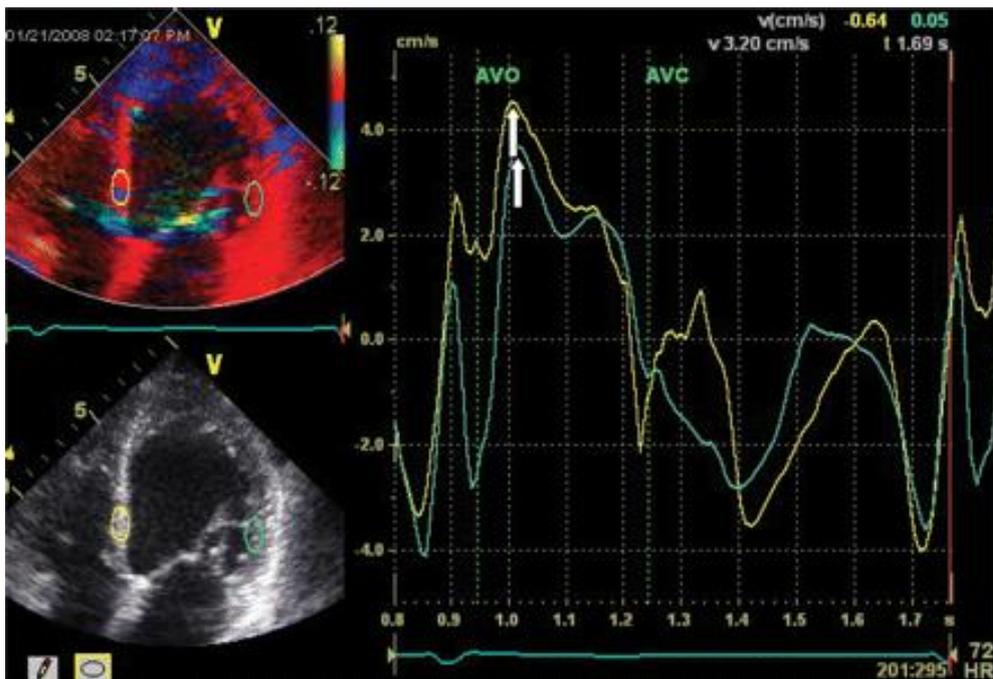


Figura 5: Exemplo de uma imagem de DT utilizando a janela apical de quatro câmaras de um doente com IC com QRS alargado, sem dissincronia significativa previamente a TRC. Há um *timing* semelhante entre as velocidade de *peak* da parede lateral e septal, determinadas entre a abertura da válvula aórtica(AVO) e o encerramento da válvula aórtica (AVC). Retrospetivamente este doente não teve um curso clínico favorável, nem uma melhoria da função ventricular após TRC. Retirado de *John Gorcsan III, 2008*

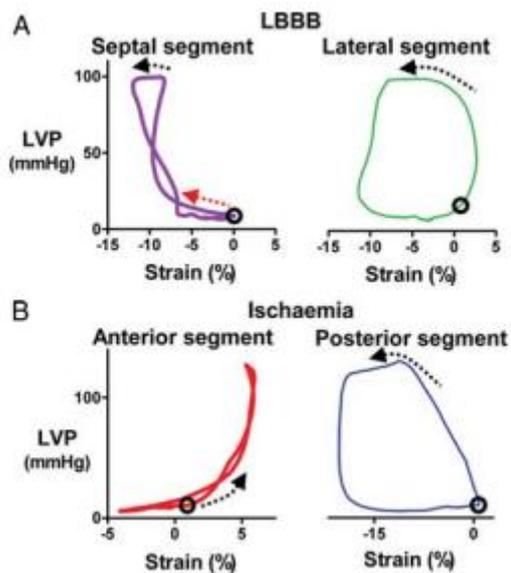


Figura 6: (A) Traçados de pressão-strain em modelo animal com BRE, medidos na parede lateral e no septo. No segmento lateral o traçado roda no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio, o que é o padrão normal, e a área do traçado representa trabalho segmentar. No segmento septal, a área do traçado é marcadamente reduzida em relação ao segmento lateral, o que implica que o trabalho septal esteja marcadamente reduzido. Parte do traçado roda no sentido dos ponteiros do relógio, o que significa que o trabalho é realizado no septo por outros segmentos. O traçado septal também ilustra que o encurtamento pré-ejeção septal (seta vermelha) é ativo dado que ocorre contra a pressão do VE a aumentar. (B) Traçado pressão-strain durante oclusão da artéria coronária descendente anterior. O segmento anterior é estirado em sístole e a área do traçado é praticamente zero, indicando que o segmento é afetado por isquemia e não está a gerar trabalho. O círculo preto indica que início de geração de força miocárdica activa. Retirado de *Otto A. Smiseth, 2012*.

Índice de dissincronia	Descrição	Valor normal	Cut-off
Intraventricular longitudinal			
Atraso de paredes opostos- 2 sítios	Doppler cor	<50 ms	≥ 65 ms
Atraso máximo de parede- 12 sítios	Doppler cor	<90 ms	≥ 100 ms
Índice de Yu	Doppler cor	<30 ms	≥ 33 ms
Atraso no início de velocidades sistólicas	DT-pulsado	< 80 ms	≥ 100 ms
Atraso de contração longitudinal	ε	NA	NA
Intraventricular radial			
Atraso da parede septal-posterior	Modo-M	< 50 ms	≥ 130 ms
Atraso da parede septal-posterior	ε radial	< 40 ms	≥ 130 ms
Interventricular			
Atraso interventricular mecânico	Doppler pulsado	< 20 ms	≥ 40 ms

Tabela 1: critérios ecocardiográficos baseados no DT para o estudo da dissincronia intraventricular

Preditor ecocardiográfico	Descrição	Cut-off
Ts-(lateral-septal)	Atraso entre o tempo para a velocidade máxima sistólica na fase de ejeção nos segmentos baso-septais e baso-laterais	≥ 60 ms
Ts-SD	Desvio padrão do tempo de QRS para a velocidade de pico sistólica na fase de ejeção para 12 segmentos do VE(6 basais e 6 médios)	≥ 32 ms
PVD	Diferença da velocidade de pico obtido por subtração da diferença máxima da mínima do tempo para a velocidade de pico(excluindo velocidades ocorrendo durante o tempo de contração isovolumétrica)-6 segmentos basais	≥ 110 ms
Ts-deslocamento máximo	Diferença máxima de tempo para o deslocamento máximo- 4 segmentos	≥ mediana
Ts-peak(basal)	Diferença máxima de tempo para a velocidade sistólico de pico-6 segmentos basais.	≥ mediana
Ts-onset(basal)	Diferença máxima de tempo para o início de velocidade sistólica.6 segmentos basais.	≥ mediana

Tabela 2: critérios ecocardiográficos baseados no DT avaliados no estudo PROSPECT

Tabela 3: Utilidade da mecânica ventricular na terapêutica de ressincronização cardíaca

Autores	Ano	Amostra	Metodologia	Definição de dissincronia	Principais conclusões
Suffoletto <i>et al</i>	2006	64 doentes com IC candidatos a TRC, com FEVE 26±6%, e uma duração do QRS 157±28 ms. Seguimento 8±5 meses	ε radial (2D-ST)	Diferença > 130 ms para o pico de ε radial, entre o segmento anteroseptal e posterior (AS – P) do VE.	Preditor de um aumento ≥ 15% no volume sistólico às 24 horas após TRC (sensibilidade 91%; especificidade 75%); Preditor de um aumento ≥ 15 FEVE aos 8±5 meses após TRC. (sensibilidade 89%; especificidade 83%). A combinação deste parâmetro com um parâmetro clássico de Doppler tecidual aumentou a sensibilidade, mas reduziu a especifica de para prever um aumento ≥ 15 FEVE a médio-longo prazo.
Gorcsan <i>et al</i>	2007	190 doentes com IC candidatos a TRC, com uma FEVE média de 23±6% e uma duração média do QRS de 168±27 ms. Seguimento aos 6 meses.	ε radial (2D-ST)	Diferença > 130 ms para o pico de ε radial, entre o segmento AS – P do VE.	Uma abordagem combinada com Doppler tecidual (dissincronia longitudinal) e por 2D-ST (dissincronia radial) teve uma maior sensibilidade (88%) e especificidade (80%) para prever uma resposta à TRC (responder foi definido por um aumento ≥ 15% na FEVE), do que qualquer um dos métodos de forma individual (p<0.01).
Delgado <i>et al</i>	2008	140 doentes com IC candidatos a TRC, com uma FEVE média de 23±7% e uma duração média do QRS de 164±32 ms. Seguimento aos 6 meses	ε longitudinal, circunferencial e radial (2D-ST)	Radial e circunferencial: - maior atraso entre o segmentos AS – P do VE. - DP ₆ (desvio padrão) do tempo para o pico de deformação dos 6 segmentos Longitudinal: - maior atraso entre o	Todos parâmetros baseados na deformação radial tiveram uma melhoria significativa 6 meses após TRC, o que não se verificou para a deformação longitudinal e circunferencial. Um <i>cutoff</i> de 130 ms para o atraso na deformação radial teve uma sensibilidade de 83% e uma especifica de 80% para prever uma resposta à TRC (responder foi definido por uma redução ≥ 15% no VSVE). Um valor de corte de 76 ms para o DP ₆ radial teve uma especifica de 60% e uma sensibilidade de 77% para prever uma resposta à

				segmento basal do septo e da parede lateral - DP ₁₂ do tempo para pico de deformação de 12 segmentos	TRC.
Lim <i>et al</i>	2008	100 doentes com IC candidatos a TRC, com uma FEVE média de 26±9%, e uma duração média do QRS de 154±29 ms. Seguimento aos 3 meses.	ε longitudinal (2D-ST)	Strain delay index (SDI)	O SDI calculado a partir de ε longitudinal tem um forte valor preditivo para a resposta á TRC (respondedor foi definido por uma redução ≥ 15% no VSVE), ao contrário dos critérios de dissincronia avaliados por Doppler tecidual. Boa correlação do SDI com a remodelagem inversa ventricular, quer em doentes com miocardiopatia isquémica ou não isquémica.
Knebel <i>et al</i>	2008	38 doentes com IC candidatos a TRC, com uma FEVE média de 25,0±8,0% e uma duração média do QRS 165.1±10.8 ms. Seguimento >6 meses.	ε circunferencial (2D-ST)	Maior atraso em segmentos opostos (AS-P; A-I; S-L)	Após 6 meses de TRC, verificou-se uma diminuição no atraso para o pico do ε circunferencial do VE nos considerados respondedores, (respondedor foi definido por uma redução ≥ 15% no VSVE e um aumento ≥ 25% na FEVE). O atraso para o pico de deformação circunferencial não teve no entanto uma capacidade discriminatória significativa para prever uma respondedor à TRC.
Shi, <i>et al</i>	2009	53 doentes com IC candidatos a TRC. Seguimento 6 meses.	ε longitudinal (2D-ST)	DP tempo para pico do ε em 12 segmentos. DP do tempo para fim do SR longitudinal	Não foi detetada diferença estatisticamente significativa para DP ₁₂ do tempo para pico de ε longitudinal nos respondedores e nos não respondedores. O DP do tempo para fim do SR longitudinal mostrou ser

				significativamente maior nos respondedores que nos não respondedores (95.9 +/- 33.0% vs. 64.8 +/- 39.6%, P < 0.05). Tsr-SD mostrou ter uma sensibilidade de 73% e especificidade de 65%.	
<i>Seo, et al</i>	2009	30 doentes com IC candidatos a TRC com uma duração média do QRS 170±38,4 ms. Seguimento aos 3 meses.	ε radial (2D-ST)	Atraso entre o segmento mais precoce e mais tardio, num total de 6 segmentos	O parâmetro de deformação radial esteve associado a uma resposta hemodinâmica positiva à TRC, que foi determinada pelo dP/dT obtido de forma invasiva. A acurácia do parâmetro foi semelhante à do dP/dT para prever o grupo respondedor (redução ≥ 15% no VSVE), 3 meses após TRC.
<i>Miyazaki et al</i>	2010	184 doentes com IC candidatos a TRC, com uma FEVE média 25±7 % e uma duração média do QRS de 175± 29. Seguimento aos 6 meses.	ε longitudinal, radial, e circunferencial (2D-ST)	Radial e circunferencial: - maior atraso entre 6 segmentos (AS-P; A-I; S-L) Longitudinal: - atraso entre o segmento mais precoce e mais tardio, num total de 12 segmentos - DP ₁₂ do tempo para pico	Para além dos índices de deformação, foram avaliados e comparados parâmetros de dissincronia baseados no modo M, velocidades tecidulares, Doppler tecidular e eco tridimensional. A resposta à TRC foi definida a 6 meses, com uma redução ≥ 15% no VSVE. Resultados: A exequibilidade de todos os parâmetros foi elevada, com reduzida variabilidade inter e intra-observador. A acurácia dos parâmetros de deformação foi modesta (AUC 0,60 a 0,53), semelhante no entanto aos restantes parâmetros. Nenhum parâmetro se destacou para prever uma resposta à TRC Nenhum índice teve acurácia para prever outros resultados, como uma melhoria no score de qualidade de vida e na capacidade funcional A previsão de uma remodelagem inversa é mais complexa nos doentes com MCD não isquémica Resultados em linha com o estudo <i>Prospect</i>

Kaufman, et al	2010	70 doentes com IC candidatos a TRC, com uma FEVE média de 28±4% e uma duração do QRS média de 138±24 ms. Seguimento aos 138±63 dias	ε longitudinal, circunferencial e radial (2D-ST)	Radial e circunferencial: - DP ₆ do tempo para pico Longitudinal: - DP ₁₂ do tempo para pico	Os parâmetros de dissincronia melhoraram significativamente com a TRC; no entanto foi notada apenas uma melhoria nos índices de dissincronia longitudinal e radial, mas não a circunferencial. A combinação de parâmetros de dissincronia longitudinal e radial, aumentou capacidade de previsão de resposta (redução do volume sistólico ≥ 15%) 138±63 dias após TRC.
Silva, et al	2010	50 doentes com IC candidatos a TRC	ε longitudinal, circunferencial e radial (2D-ST)	Sobreposição, e timing entre ε radial e circunferencial	Os respondedores (redução VSVE ≥ 15%, 3 meses após TRC) mostraram ter maior dissincronia intraventricular avaliada por ε radial e circunferencial. Um valor de corte ≥7% for radial ε AUC= 0.79) e ≥8.5% for circumferencial ε (AUC= 0.66) identifica respondedores a TRC.
Tanaka et al	2010	132 doentes com IC candidatos a TRC, com uma FEVE média de 24±6% e uma duração média do QRS de 159±25 ms. Seguimento aos 7±4 meses.	ε longitudinal, circunferencial, radial e transverse (2D-ST)	Radial e circunferencial: - Diferença > 130 ms para o pico de ε radial, entre o segmento AS – P do VE. Longitudinal : - diferença >130 ms de tempo para o pico de deformação de um total de 12 segmentos	O ε radial teve a maior sensibilidade (86%) e especificidade (67%) para prever uma resposta à TRC (aumento ≥ 15% na FEVE, da avaliação basal). A presença de dissincronia radial e transversa na avaliação inicial pré-CRT, foi um marcador de prognóstico a longo prazo (3,5 anos), para um resultado combinado de morte, dispositivo de assistência ventricular e transplante cardíaco.
Leenders, et al	2011	132 doentes com IC candidatos a TRC, com uma FEVE média de 19±6% e uma duração média de QRS 170±23	ε longitudinal (2D-ST)	Tempo para pico de ε ; Morfologia da curva de deformação septal	Foram descobertos 3 padrões característicos de deformação septal: BCRE 1: 2 picos de encurtamento (ε negativo) sistólicos BCRE 2: pico encurtamento pré-ejecção e posterior estiramento sistólico BCRE 3: encurtamento sistólico pseudonormal com estiramento

		ms. Seguimento aos 6 meses.			sistólico tardio menos pronunciado A melhoria da FE e redução dos volume do VE após TRC é mais pronunciada no padrão 1.
Artis, <i>et al</i>	2011	41 doentes com IC candidatos a TRC. Seguimento às 6 semanas.	ϵ radial e circunferencial (2D-ST)	Atraso entre paredes opostas para o ϵ sistólico, e no SR sistólico e diastólico inicial.	Foi observada redução significativa nos índices de dissincronia após TRC O atraso no SR sistólico circunferencial foi o melhor preditor do remodelagem inversa (redução 15% no VSVE) 6 semanas após TRC.
Knappe <i>et al</i>	2011	(Meta-análise) 1077 doentes com IC candidatos a TRC	ϵ longitudinal (2D-ST)	Valor absoluto num modelo de 12 segmentos	A avaliação da dissincronia pela deformação longitudinal mostrou ser um preditor independente da resposta à TRC.
Kydd, <i>et al</i>	2013	240 doentes com IC candidatos a TRC, com uma FEVE média de 23±7%. Seguimento aos 6 meses.	ϵ radial (2D-ST)	Parâmetro clássico: tempo para o pico de ϵ radial AS – P. Parâmetro inovador: Somatório da diferença, em 12 e 6 segmentos, entre: pico ϵ radial – ϵ radial no pico da ejeção. (avaliação da energia dissipada pela dissincronia)	Respondedor foi sinónimo de uma redução 15% no VSVE 6 meses após a TRC. O novo parâmetro proposto teve uma excelente acurácia para prever a resposta à TRC, com uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 88%. Para além disso, o parâmetro mostrou ter importância prognóstica.
Tatsumi, <i>et al</i>	2013	75 doentes com IC candidatos a TRC. Seguimento 6±2 meses.	ϵ radial (2D-ST)	Índice de dissincronia radial: diferença entre o pico de ϵ radial e o valor	Um valor índice $\geq 6.5\%$ foi considerado preditivo de resposta á TRC (redução do VSVE $\geq 15\%$). Uma redução aguda (8 dias) do índice $\geq 1.5\%$ esteve associado a

				no final da sístole para 6 segmentos	uma resposta à TRC, bem como teve um impacto prognóstico. A associação de um valor basal do índice $\geq 6,5\%$ e uma redução aguda do índice $\geq 1,5$ foi uma combinação com importância prognóstica significativa.
Chan, et al	2013	120 doentes com IC candidatos a TRC. Seguimento aos 6 meses. Duração de QRS dividida em subgrupos ≥ 150 ms vs <150 ms.	ϵ radial (2D-ST)	Índice de descoordenação radial médio-ventricular (RDI-M) (valor de corte de 38%) Diferença > 130 ms para o pico de ϵ radial, entre o segmento AS – P do VE. DP_6 do tempo para pico de ϵ radial	Com a combinação de características favoráveis á resposta á TRC: sexo feminino, etiologia não isquémica, morfologia de BCRE, e duração do QRS ≥ 150 ms, o RDI-M fornece melhor ferramenta para prever o remodelagem inversa da resposta á TRC (AUC= 0.85, 95% intervalo de confiança 0.73-0.98, $P < 0.001$) que os parâmetros de tempo para pico.
Iwano et al	2013	40 doentes com IC candidatos a TRC com QRS 164 ± 27 e FEVE de 28 ± 7 . Seguimento aos 6 meses.	ϵ e SR longitudinal, circunferencial, radial (2D-ST)	Índice calculado para todas os parâmetros, com a diferença entre o valor em sístole menos o valor global.	Uma redução no volume do VE após TRC relaciona-se mais significativamente com o índice derivado do SR, do que os parâmetros de ϵ . A mecânica longitudinal e circunferencial esteve mais associada a uma remodelagem inversa, do que a mecânica radial.
Marechaux, et al	2014	100 doentes com IC candidatos a TRC. QRS 159 ± 27 ms e padrão de BRE, classes de NYHA III-IV e FEVE média 26 ± 4 . Seguimento aos 9 meses.	ϵ longitudinal	Morfologia da deformação do septo. Três padrões, baseados no estudo de Leenders, et al	92% dos doentes com padrão 1 ou 2 foram respondedores à TRC (redução $\geq 15\%$ VSVE 9 meses após), ao contrário de apenas 60% dos doentes com padrão do tipo 3. Do ponto de vista prognóstico, o padrão 3 esteve associado a uma maior taxa de eventos combinados (mortalidade, internamento por ICC), com um seguimento de 18 meses.

