

ELIZABETH SARTORI CREVELARI

**Estudo clínico randomizado para avaliação da
segurança e dos efeitos da estimulação ventricular
esquerda unifocal em pacientes com bradiarritmias**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Roberto Costa

**SÃO PAULO
2018**

“A cada dia que vivo, mais me convenço de que o desperdício da vida está no amor que não damos, nas forças que não usamos, na prudência egoísta que nada arrisca, e que, esquivando-se do sofrimento, perdemos também a felicidade. A dor é inevitável. O sofrimento é opcional.”

Carlos Drummond de Andrade.

Dedico esta tese a minha família:

Ao Jorge Alberto Monteiro Porto, pelo seu amor e apoio incondicional em todos os momentos. Você é essencial na minha vida e faz parte desta conquista.

Ao meu querido filho Gustavo, por me permitir exercer a maternidade em toda sua grandeza mesmo à distância. O seu amor é a principal razão da minha vida!

Ao meu Pai Amâncio Jose Crevelari (*in memoriam*), homem simples, de caráter íntegro e que conseguiu transmitir aos seus filhos a importância de ser digno em qualquer obstáculo da nossa vida.

A minha mãe Elzira Sartori Crevelari, pelo amor e dedicação incomparável aos filhos. Mulher forte, minha primeira professora que me ensinou as primeiras palavras e abriu todas as possibilidades para que eu pudesse viver este momento.

Aos meus queridos irmãos: Eliene, Edival, Edson e Elias, pelo apoio, amizade e principalmente pela nossa união, que tem nos permitido caminhar juntos e vencer os obstáculos da vida.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Roberto Costa, meu orientador, chefe e educador, médico apaixonado, sempre em busca da perfeição tanto na arte de curar quanto na veracidade da pesquisa. Meus agradecimentos por sua dedicação, amizade, respeito e as inúmeras oportunidades de crescimento oferecidas a mim. E com toda certeza o responsável por mudar o histórico de minha vida profissional. Muito obrigada.

À Dra. Kátia Regina da Silva, que por seu conhecimento, dedicação e amor à arte de ensinar colaborou com cada etapa deste projeto. Os meus profundos agradecimentos por iluminar o meu caminho na área da pesquisa e de me acolher com sua amizade e bondade em todos os momentos desta jornada.

AGRADECIMENTOS

Aos nossos pacientes que mesmo em momento de dor e incerteza, aceitaram participar de todas as fases do estudo. Muito obrigada.

Ao Dr. Caio Marcos de Moraes Albertini, por sua amizade e pela valiosa colaboração na avaliação e seguimento de todos os pacientes.

Ao Prof. Dr. Alfredo I. Fiorelli, por me ajudar na assistência aos pacientes em inúmeros momentos além de sugestões valiosas para a defesa desta tese.

Ao Dr. Wagner T Tamaki, pela amizade, colaboração e companheirismo durante todos estes anos.

Ao Dr. Wagner T. Nascimento, pela amizade e apoio incondicional a assistência me permitindo maior dedicação a esta tese.

Ao Prof. Dr. Luiz Felipe Pinho Moreira, por ser um grande incentivador de minha pós-graduação, por participar de minha banca de qualificação e de enriquecer esta tese com sugestões fundamentais para este estudo.

Ao Prof. Dr. Paulo Pêgo Fernandes, coordenador do programa de Pós-Graduação em Cirurgia Torácica e Cardiovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por participar da minha qualificação e fazer comentários e sugestões importantes na finalização desta tese.

À Dra. Silvana Angelina D'Orio Nishioka, pela amizade e carinho em todos estes anos de convívio e que por aceitar fazer parte da banca da qualificação me presenteou com questionamentos que foram valiosos na confecção desta tese.

Ao Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira, pela amizade, incentivo e dedicação ao estudo ecocardiografico dos pacientes fundamental para conclusão desta tese.

Ao Prof Dr. Noedir Groppo Stolf, um grande homem, com visão muito além do seu tempo: apresentou-me o Instituto do Coração (InCor) e influenciando definitivamente minha formação em cirurgia cardiovascular e no meu sucesso profissional.

Ao Prof. Dr. Olavo Ribeiro Rodrigues, obrigada amigo, por sua confiança, amizade e incentivo para conclusão desta tese.

Ao Prof. Dr. Marcelo Biscegli Jatene e todo Grupo de Cirurgia Cardíaca Pediátrica, pela confiança e por permitir meu treinamento para o título de especialista em cirurgia cardiovascular.

Ao Prof Dr. Fabio Biscegli Jatene, agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Torácica e Cardiovascular, pela oportunidade de realizar esta pesquisa dentro deste programa.

Aos amigos: Neide Romão da Silva, Regina Costa, Lucas Bassoli, Giovanna Melo, Thiago Oliveira, Isabela Maurino, Maria Célia Barros da Silva, Jéssica Morreto Crivelari e Márcia Mitie Nagumo, pela colaboração, amizade e incentivo ao longo desta trajetória.

À equipe da Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial do InCor-HC-FMUSP, em especial, ao Prof. Martino Martinelli Filho e aos médicos assistentes pelo apoio em todas as fases deste estudo.

Ao Grupo de Anestesia do InCor, por proporcionar conforto e segurança aos pacientes durante todos os procedimentos cirúrgicos.

À toda equipe de Enfermagem e funcionários do Centro Cirúrgico do InCor, pela sua dedicação, colaboração e amizade ao longo destes anos.

Aos residentes e estagiários da Cirurgia Cardiovascular e da Clínica de Marca Passo, cada um sabe o quanto foi importante no meu crescimento científico e, principalmente, na partilha de cada dia.

À enfermeira Thacila Mozzaquatro, minha amiga, trabalhadora dedicada, incansável no cuidado dos pacientes e grande incentivadora do meu trabalho.

À Dra. Maria Inês Leão Costa, pelo apoio e incentivo todos estes anos. Obrigada por sua amizade e confiança.

À equipe da Secretaria da Pós-Graduação, Neusa Rodrigues Dini, Juliana Lattari Sobrinho, Valdecira Barbosa Ferreira e Mônica Souto da Silva, pela dedicada colaboração durante a trajetória da tese.

À Profa. Creusa Roveri Dal Bo, por auxiliar na análise estatística e, à Maria Helena Vargas, na diagramação desta tese.

À Dra. Claudia Márcia Pereira Passos e sua família, pelo carinho e acolhimento durante minha graduação na Universidade Federal do Espírito Santo.

À instrumentadora Deusa Marangoni, amiga e parceira de trabalho por toda dedicação e carinho.

Aos meus grandes amigos: Mauro Lopes, Sandra Toledo, Izabel e Thomas Bandy, muito obrigada pelo carinho e incentivo em todos os momentos. Amo vocês!

Ao Sensei Prof. Jurandir Ferreira Andrade, educador físico e mestre de caratê, que com seu conhecimento, ensino e dedicação traz paz e tranquilidade a minha mente para enfrentar os desafios durante todos estes anos.

Ao Prof. Adriano Pires de Farias, pelo treinamento físico indispensável na minha saúde mental e física.

À empresa Medtronic, pelo suporte financeiro fundamental para o desenvolvimento deste estudo.

Finalmente, obrigada a todas as pessoas que passam por nossas vidas, que em sua maioria não sabemos seus nomes ou sequer lembramos de seus rostos, mas que fazem toda diferença na construção de nosso caráter e de nossa personalidade.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	7
2.1	Objetivos Primários	8
2.2	Objetivos Secundários.....	8
3	MÉTODOS.....	9
3.1	Local de Realização do Estudo e Aspectos Éticos.....	10
3.2	Desenho do Estudo	11
3.3	População do Estudo	11
3.3.1	Critérios de inclusão.....	11
3.3.2	Critérios de não Inclusão.....	12
3.4	Composição dos Desfechos do Estudo.....	13
3.5	Cálculo do Tamanho Amostral	14
3.6	Dinâmica da Inclusão de Pacientes.....	15
3.6.1	Seleção e recrutamento dos pacientes	15
3.6.2	Avaliação pré-operatória	16
3.6.2.1	Demografia e histórico dos pacientes	16
3.6.2.2	Avaliação das condições clínicas no momento da inclusão no estudo	16
3.6.2.3	Avaliação laboratorial de rotina	17
3.6.2.4	Radiografia torácica	17
3.6.2.5	Eletrocardiograma de 12 derivações.....	18
3.6.2.6	Ecocardiograma transtorácico bidimensional.....	18
3.6.2.7	Avaliação laboratorial de marcadores de insuficiência cardíaca	18
3.6.3	Composição dos grupos do estudo	20
3.6.4	Indicação do modo de estimulação cardíaca	21
3.7	Procedimento Cirúrgico para Implante do Marca-Passo	21
3.7.1	Sucesso do procedimento cirúrgico	24
3.7.2	Eficácia da estimulação cardíaca artificial.....	25
3.7.3	Programação do marca-passo	26
3.8	Seguimento Clínico Pós-Operatório	27
3.8.1	Avaliação eletrônica e reprogramação do marca-passo	27

3.9	Análise Ecocardiográfica Pós-Operatória	28
3.9.1	Análise pelo modo M	29
3.9.2	Análise bidimensional	29
3.9.3	Análise da sincronia cardíaca	29
3.10	Monitoramento dos Desfechos do Estudo e de Eventos Adversos	30
3.10.1	CrITÉRIOS para Interrupção Precoce do Estudo	31
3.11	Análise dos Riscos e Medidas de Proteção	31
3.12	Descrição da Infraestrutura do Registro Prospectivo	33
3.13	Coleta Eletrônica e Gerenciamento dos Dados	35
3.14	Variáveis Estudadas	37
3.14.1	Variáveis pré-implante do dispositivo	37
3.14.2	Variáveis relacionadas ao implante do dispositivo	39
3.14.3	Variáveis ecocardiográficas estudadas no pós-operatório	40
3.14.4	Variáveis relacionadas ao seguimento clínico	41
3.15	Análise Estatística	43
4	RESULTADOS	44
4.1	Composição da População Estudada	45
4.2	Características Demográficas e Clínicas Basais	47
4.3	Características Operatórias	50
4.4	Desfechos Primários do Estudo	52
4.4.1	Sucesso do procedimento cirúrgico proposto	52
4.4.2	Segurança do procedimento cirúrgico	53
4.4.3	Eficácia da estimulação cardíaca artificial	55
4.4.3.1	Limiares de estimulação ventricular	56
4.4.3.2	Impedância dos cabos-eletrodos ventriculares	57
4.4.3.3	Sensibilidade dos cabos-eletrodos ventriculares	58
4.5	Desfechos Secundários do Estudo	60
4.5.1	Desfechos clínicos	60
4.5.2	Desfechos ecocardiográficos	61
4.5.2.1	Remodelamento ventricular	61
4.5.2.2	Sincronismo ventricular	62
5	DISCUSSÃO	64
5.1	Desfechos primários: resultados cirúrgicos	66
5.2	Desfechos Secundários: Efeitos Clínicos e Ecocardiográficos	71
5.3	Limitações do estudo	72
6	CONCLUSÕES	74
7	ANEXOS	76
8	REFERÊNCIAS	99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC/AHA	- <i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>
BRA	- Bloqueador do receptor de angiotensina
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDISC	- <i>Clinical data Interchange Standards Consortium</i>
DDD	- Marca-passo atrioventricular
ECA	- Estimulação cardíaca artificial
ECG	- Eletrocardiograma
EUA	- Estados Unidos da América
FC	- Frequência cardíaca
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
Grupo VD	- Grupo com uso da estimulação ventricular direita
Grupo VE	- Grupo com uso da estimulação ventricular esquerda unifocal
HL7	- <i>Health level seven</i>
IECA	- Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IL-6	- Interleucina 6
IMC	- Índice de massa corporal
InCor-HCFMUSP	- Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MP	- Marca-passo
NCDR	- <i>National Cardiovascular Data Registry</i>
NYHA	- <i>New York Heart Association</i>
PA	- Posteroanterior
REDCap	- <i>Research Electronic Data Capture</i>
RNI	- Índice de razão normalizada internacional (<i>International Normalized Ratio</i>)
SAS	- <i>Statistical Analysis System</i>
SPSS	- <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF- α	- Fator de necrose tumoral alfa
TP	- Tempo de protrombina
TRC	- Terapia de ressincronização cardíaca

TTPa	- Tempo de trombina parcial ativado
UML	- <i>Unified Modeling Language</i>
VD	- Ventrículo direito
VDFVE	- Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VE	- Ventrículo esquerdo
VSFVE	- Volume sistólico final do ventrículo esquerdo
VVI	- Marca-passo ventricular
$\Delta D\%$	- Fração de encurtamento do VE

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Definição dos Desfechos do Estudo	13
Quadro 2 - Programação do Marca-passo	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos participantes da pesquisa. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016).....	48
Tabela 2 - Dados operatórios dos participantes da pesquisa. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)	51
Tabela 3 - Eficácia da estimulação ventricular no período intraoperatório e durante as avaliações da fase de seguimento clínico. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Diagrama mostrando as principais fases do estudo	15
Figura 2 -	Aspecto do cabo-eletrodo de fixação ativa	23
Figura 3 -	Infraestrutura de banco de dados do Estudo SAFE-LV PACE	34
Figura 4 -	Alinhamento entre o fluxo clínico e o fluxo do Estudo SAFE-LV PACE	35
Figura 5 -	Exemplo de formulário eletrônico desenvolvido no REDCap para coleta de dados referentes ao histórico clínico dos pacientes do estudo	36
Figura 6 -	Gerenciamento do fluxo do estudo e da coleta de dados no REDCap	37

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Causas de insucesso no procedimento cirúrgico para implante do cabo-eletrodo ventricular esquerdo pelo seio coronário. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)	53
Gráfico 2 -	Percentual de estimulação ventricular durante as avaliações da fase de seguimento clínico. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016).....	55
Gráfico 3 -	Comportamento das medidas de sensibilidade, limiar de estimulação e impedância dos cabos-eletrodos ventriculares no período intraoperatório e durante as avaliações da fase de seguimento clínico. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016).....	59
Gráfico 4 -	Comportamento da classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA) durante as avaliações da fase de seguimento clínico. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)	60
Gráfico 5 -	Desfecho ecocardiográfico: alteração na fração de ejeção do VE e no volume sistólico final do VE, derivado da comparação entre o ecocardiograma basal e o exame realizado aos 24 meses de seguimento clínico. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016).....	62
Gráfico 6 -	Dissincronia intra e interventricular detectada no ecocardiograma realizado aos 24 meses de seguimento clínico. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)	63

RESUMO

Crevelari ES. *Estudo clínico randomizado para avaliação da segurança e dos efeitos da estimulação ventricular esquerda unifocal em pacientes com bradiarritmias* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: Considerando-se os potenciais efeitos deletérios da estimulação do ventrículo direito (VD), a hipótese desse estudo é que a estimulação unifocal ventricular esquerda (VE) pelo seio coronário é segura e pode proporcionar melhores benefícios clínicos e ecocardiográficos aos pacientes com bloqueio atrioventricular e função ventricular esquerda preservada ou pouco alterada, necessitando apenas da correção da frequência cardíaca. **Objetivos:** Avaliar a segurança, a eficácia e os efeitos da estimulação ventricular esquerda, utilizando um cabo-eletrodo com fixação ativa, em comparação à estimulação ventricular direita em pacientes com indicação de marca-passo (MP) convencional e função ventricular esquerda normal a moderadamente alterada. **Métodos:** Trata-se de um estudo clínico, randomizado, simples-cego que incluiu pacientes adultos com indicação de MP convencional por bloqueio atrioventricular avançado e função ventricular sistólica $\geq 0,40$. A randomização aleatória (VD vs. VE) ocorreu antes do procedimento. Os desfechos primários do estudo foram o sucesso, a segurança e a eficácia do procedimento proposto. Os desfechos secundários foram a evolução clínica e alterações ecocardiográficas. Foram empregados os testes qui-quadrado, exato de Fisher e teste t de Student para comparação dos desfechos entre os dois grupos, considerando o nível de significância de 5%. **Resultados:** De junho de 2012 a janeiro de 2014 foram incluídos 91 pacientes, sendo 36 no grupo VD e 55 no grupo VE. As características basais dos pacientes dos dois grupos foram similares ($P = NS$). O implante de MP foi realizado com sucesso e sem nenhuma intercorrência em todos os pacientes do grupo VD. No grupo VE, entretanto, dos 55 pacientes inicialmente alocados, o implante do cabo-eletrodo em veias coronárias não foi possível em 20 (36,4%) pacientes. Complicações pós-operatórias foram detectadas apenas no grupo VE. A complicação mais frequente foi a estimulação frênica, detectada em 9 (25,7%) pacientes. Durante o período de seguimento do estudo, não houve hospitalizações por insuficiência cardíaca. Reduções superiores a 10% na fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram observadas em 23,5% dos pacientes do grupo VD e em 20,6% dos do grupo VE ($P = 0,767$). A análise feita pelo Doppler tecidual mostrou que 55,9% dos indivíduos do grupo VD e 43,8% dos do grupo VE apresentaram dissincronia intraventricular ventricular esquerda ($P = 0,324$). Pelo mesmo método, foi detectado que 91,2% e 68,8% dos pacientes dos grupos VD e VE, respectivamente, apresentavam dissincronia

interventricular ($P=0,022$). **Conclusões:** A estimulação ventricular esquerda exclusiva, nas condições estudadas, mostrou taxa de sucesso, segurança e eficácia inadequadas. Apesar da melhor sincronia interventricular observada nos pacientes sob estimulação ventricular esquerda, a comparação dos desfechos secundários entre os dois grupos não mostrou diferenças significativas.

Descritores: estimulação cardíaca; marca-passo; bradicardia; eletrodos implantados; seio coronário; complicações pós-operatórias; eficácia; disfunção ventricular; estudo clínico randomizado.

ABSTRACT

Crevelari ES. *Randomized clinical trial for efficacy, safety and performance of isolated left ventricular pacing in patients with bradyarrhythmias* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Background: Considering the potential deleterious effects of right ventricular (RV) pacing, the hypothesis of this study is that isolated left ventricular (LV) pacing through the coronary sinus is safe and may provide better clinical and echocardiographic benefits to patients with bradyarrhythmias and normal ventricular function requiring only the correction of heart rate. **Objective:** To assess the safety, efficacy and effects of LV pacing using an active-fixation coronary sinus lead compared to RV pacing in patients eligible to conventional pacemaker (PM) implantation. **Methods:** Randomized, controlled and single-blinded trial in adult patients submitted to PM implantation due to bradyarrhythmias and systolic ventricular function ≥ 0.40 . Randomization (RV vs LV) occurred before PM implantation. Procedural success, safety, and efficacy were the main endpoints. Secondary outcomes were clinical and echocardiographic changes. Chi-square, Fisher's exact test and Student's t test were used, considering a significance level of 5%. **Results:** From June/2012 to January/2014, 91 patients were included, 36 in the RV group and 55 in the LV group. Baseline characteristics of patients in both groups were similar. PM implantation was performed successfully and without any complications in all patients in the RV group. Of the 55 patients initially allocated to the LV group, the implant of the active-fixation coronary sinus lead was not possible in 20 (36.4%) patients. The most frequent complication was phrenic nerve stimulation, detected in 9 (25.7%) patients in the LV group. During the follow-up period, there were no hospitalizations for heart failure. Reductions of more than 10% in left ventricular ejection fraction were observed in 23.5% of patients in the RV group and in 20.6% of those in the LV group ($P= 0.767$). Echo-tissue doppler showed that 91.2% of subjects in the RV group and 68.8% of those in the LV group had interventricular dyssynchrony ($P= 0.022$). **Conclusion:** Isolated left ventricular pacing, under the conditions studied, showed an inadequate success rate, safety and efficacy. Despite the better interventricular synchrony observed in LV group, the comparison of secondary outcomes between the two groups did not show significant differences.

Descriptors: artificial pacemaker; surgical procedures; implanted electrodes; coronary sinus; postoperative complications; efficacy; ventricular dysfunction; randomized controlled trial.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, mais de 225.000 procedimentos para implante de dispositivos cardíacos eletrônicos têm sido realizados anualmente nos Estados Unidos da América (EUA), com uma estimativa de 38.000 novos implantes no Brasil em 2017¹⁻⁴. O acesso transvenoso corresponde ao estado da arte para o implante dos cabos-eletrodos endocárdicos, atriais ou ventriculares, assim como para os cabos-eletrodos utilizados na estimulação ventricular esquerda pelas veias tributárias do seio coronário⁵⁻⁷.

A estimulação cardíaca artificial (ECA) é a única alternativa para o tratamento dos bloqueios atrioventriculares adquiridos⁸⁻¹⁰. Os marca-passos (MP) convencionais, que estimulam o ventrículo direito (VD), na forma unicameral ou atrioventricular, têm sido os dispositivos mais utilizados para o tratamento destas bradiarritmias⁸⁻¹². Por sua comprovada efetividade na redução dos sintomas decorrentes do baixo fluxo cerebral ou sistêmico, assim como pelo aumento da taxa de sobrevivência, estes dispositivos representam 55,1% e 83,4% de todos os implantes realizados, nos Estados Unidos da América e no Brasil, respectivamente^{1,8}. Outros aspectos importantes são a facilidade técnica para o implante e o menor custo destes aparelhos.

A despeito da comprovada efetividade clínica da estimulação ventricular direita, efeitos deletérios relacionados à sua utilização crônica têm sido relatados¹³⁻²⁸. Estudos prospectivos demonstraram que a estimulação artificial

do VD pode causar retardo da ativação elétrica, tanto do ventrículo esquerdo (VE) quanto de porções do próprio ventrículo direito, o que resulta em anormalidade da ativação mecânica ventricular^{13-16,20-23,26,27}. Esse fenômeno, conhecido como dissincronia ventricular eletromecânica, pode causar deterioração da função ventricular direita ou esquerda, tendo sido observados casos de remodelamento e de disfunção ventricular que podem levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca grave¹³⁻²⁸. A reversão deste processo também tem sido relatada pela mudança do modo de estimulação baseado no ventrículo direito para a estimulação biventricular²²⁻²⁸. A observação de remodelamento ventricular negativo e da melhora dos sintomas de insuficiência cardíaca que ocorre após a mudança do modo de estimulação, reforça a hipótese da relação de causa e efeito entre estimulação ventricular direita crônica e disfunção ventricular esquerda²²⁻²⁸.

Várias alternativas têm sido propostas na tentativa de se reduzir as consequências indesejáveis da estimulação ventricular artificial crônica, assim como na de se identificar quais são os pacientes mais propensos a manifestar esses problemas¹⁶⁻³⁹. O implante do cabo-eletrodo ventricular direito no septo interventricular ou na via de saída desta câmara cardíaca, como alternativa ao implante apical tem sido muito utilizado, embora, até o presente momento, não existem evidências de superioridade de um sítio de estimulação em relação ao outro²⁹⁻³³. A estimulação biventricular também tem sido proposta para os pacientes que já apresentam disfunção ventricular esquerda e que são candidatos ao uso de marca-passo para o tratamento de bloqueios atrioventriculares, com evidências de sua superioridade, em relação à estimulação baseada no ventrículo direito, nesta indicação³⁴⁻⁴³.

A estimulação ventricular esquerda tem sido utilizada, com bons resultados, na ressincronização cardíaca de pacientes com disfunção ventricular e bloqueio completo do ramo esquerdo. Em pacientes com bloqueios atrioventriculares adquiridos, entretanto, a estimulação ventricular esquerda, unicameral ou atrioventricular, é raramente utilizada, não existindo, até o presente, evidências de que possa ser superior à estimulação ventricular direita^{33,34}. Em crianças com bloqueio atrioventricular congênito foram observadas maior fração de encurtamento e maior fração de ejeção do ventrículo esquerdo nos pacientes submetidos à estimulação ventricular esquerda epicárdica, ao se comparar com os resultados das que foram submetidas à estimulação ventricular direita^{44,45}.

Até o início dos anos 2000, a principal limitação para o uso da estimulação ventricular esquerda residia na necessidade de toracotomia para o implante dos cabos-eletrodos. Com a introdução da técnica transvenosa para implante de cabo-eletrodo no ventrículo esquerdo pelo seio coronário, a estimulação ventricular esquerda passou a ser considerada uma estratégia promissora para a prevenção do remodelamento ventricular decorrente da dissincronia provocada pela estimulação ventricular direita crônica⁴⁶⁻⁵⁹. Algumas questões relevantes precisam ser adequadamente respondidas, entretanto, para que se preconize a estimulação ventricular esquerda como opção para pacientes com bloqueios atrioventriculares: a) Se os resultados da estimulação ventricular esquerda seriam superiores aos da ventricular direita; b) Se os resultados da estimulação ventricular esquerda seriam equivalentes aos da biventricular; c) Se a estimulação

ventricular esquerda pelo seio coronário, quando usada isoladamente, seria segura para pacientes com bloqueios atrioventriculares, portanto, dependentes da estimulação cardíaca artificial⁶⁰.

Nos últimos 15 anos, a tecnologia dos cabos-eletrodos e de seus respectivos acessórios para implante ventricular esquerdo pelo seio coronário tem evoluído constantemente, de tal modo que, a taxa de sucesso para o implante deste tipo de cabo-eletrodo na terapia da ressincronização cardíaca tem variado de 70% a 95% nas principais experiências reportadas⁴⁶⁻⁵⁸. As taxas de deslocamento pós-operatório desses cabos-eletrodos, que variam de 5% a 10%, a instabilidade dos limiares de estimulação ao longo do tempo, assim como a dificuldade de se conseguir o posicionamento em um sítio estável e livre de estimulação extracardíaca, ainda permanecem como os maiores desafios da estimulação ventricular esquerda transvenosa^{57,59}.

Na tentativa de diminuir a taxa de insucesso da estimulação ventricular esquerda transvenosa foi desenvolvido um cabo-eletrodo dotado de mecanismo de fixação ativa na veia coronária. Em 2010, Crossley *et al.*⁵⁷, publicaram os resultados iniciais de um estudo multicêntrico norte-americano projetado para avaliar a segurança e a eficácia do cabo-eletrodo “*Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195*”. Nesse estudo, no qual foram incluídos 428 pacientes com indicação de terapia de ressincronização cardíaca (TRC), seguidos em média por 23 meses, a taxa de sucesso do implante do cabo-eletrodo no ventrículo esquerdo foi de 94%, a de estimulação frênica com necessidade de correção cirúrgica foi de 2,5%, e a de deslocamento, 0,7%.

Esses resultados subsidiaram a utilização deste cabo-eletrodo em larga escala para pacientes com indicação de terapia de ressincronização cardíaca^{58,59}.

Diante da preocupação com os efeitos deletérios da estimulação crônica ventricular direita, a hipótese do presente estudo é a de que o uso de um cabo-eletrodo de fixação ativa permitiria a estimulação ventricular esquerda isolada segura para os pacientes com bloqueios atrioventriculares que apresentam indicação de implante de marca-passo convencional.

2 OBJETIVOS

A finalidade do presente estudo foi avaliar a segurança, a eficácia e os efeitos da estimulação ventricular esquerda, utilizando o cabo-eletrodo com fixação ativa (*Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW*), em comparação à estimulação ventricular direita em pacientes com indicação de marca-passo convencional e com função ventricular esquerda normal a moderadamente alterada, visando determinar:

2.1 Objetivos Primários

- a) A taxa de sucesso para o implante dos cabos-eletrodos.
- b) A segurança e a eficácia da estimulação ventricular esquerda.

2.2 Objetivos Secundários

- a) A ocorrência de desfechos clínicos, caracterizados por sintomas e sinais de insuficiência cardíaca e hospitalizações por insuficiência cardíaca.
- b) A sincronia cardíaca e a ocorrência de remodelamento e de disfunção ventricular esquerda.

3 MÉTODOS

3.1 Local de Realização do Estudo e Aspectos Éticos

O estudo foi realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP) sob a coordenação da Unidade de Estimulação Elétrica e Marcapasso da Divisão de Cirurgia.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do InCor-HCFMUSP (SDC InCor 3737/11/155) e pela Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP (Plataforma Brasil CAAE 00610412.2.0000.0068) (Anexo A). O estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov sob protocolo NCT01717469 com o acrônimo SAFE-LV PACE (*Safety and Effectiveness of Left Ventricular Pacing*).

No período de junho de 2012 a janeiro de 2014 foram incluídos 91 pacientes, encaminhados pela Unidade Clínica de Arritmia e Avaliação de Marcapasso ou pelo Serviço de Pronto Socorro do InCor-HCFMUSP. Todos os pacientes foram submetidos ao procedimento cirúrgico no Centro Cirúrgico do InCor-HCFMUSP.

3.2 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo clínico randomizado controlado que comparou o uso da estimulação ventricular direita (Grupo VD) em relação à estimulação ventricular esquerda unifocal (Grupo VE) em pacientes com bradiarritmias.

3.3 População do Estudo

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis para o estudo, indivíduos adultos com as seguintes características:

- 1) Indicação de implante inicial de marca-passo convencional definitivo pela técnica transvenosa.
- 2) Indicação para estimulação cardíaca artificial definitiva por bloqueio atrioventricular avançado ou fibrilação atrial/*flutter* atrial com resposta ventricular lenta.
- 3) Função ventricular sistólica $\geq 0,40$.
- 4) Possibilidade de comparecimento ao InCor-HCFMUSP para realização do seguimento clínico e exames diagnósticos do estudo.
- 5) Concordância em participar do estudo, com assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.3.2 Critérios de não Inclusão

Não foram incluídos no estudo os indivíduos que apresentaram ao menos uma das seguintes situações:

- a) Impedimento do acesso venoso pelas tributárias da veia cava superior por: presença de defeitos intracardíacos; ausência de via de acesso venoso; presença de prótese valvar tricúspide; necessidade de radioterapia no tórax; presença de deformidade torácica que impedisse o implante nessa região.
- b) Idade > 85 anos.
- c) Gestação em curso.
- d) Contraindicação para o uso de contraste iodado durante o procedimento cirúrgico (creatinina sérica $\geq 3,0$ mg/dL).

3.4 Composição dos Desfechos do Estudo

A descrição detalhada dos desfechos e como foram mensurados encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1 - Definição dos Desfechos do Estudo

Desfechos Primários	Definição de resposta
Sucesso do procedimento proposto	Cateterização do seio coronário com implante do eletrodo na parede lateral, anterolateral ou posterolateral do ventrículo esquerdo
Segurança do procedimento	Ausência de complicações cirúrgicas no período do estudo (24 meses)
Eficácia do procedimento	Limiares crônicos de estimulação < 2,5 V com 0,4 ms no período do estudo (24 meses)
Desfechos Secundários	Definição de resposta
<i>Desfechos Clínicos</i>	
Desenvolvimento de IC	Sinais e sintomas de IC evidenciados durante as avaliações clínicas do estudo
Hospitalização por IC	Necessidade de hospitalização para tratamento de sintomas de IC
Classe Funcional (CF) (NYHA)	Melhora, piora ou ausência de alteração
<i>Desfechos Ecocardiográficos</i>	
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	Redução de pelo menos 10% no exame realizado ao término de 24 meses de seguimento
Volume sistólico final do ventrículo esquerdo	Aumento de pelo menos 15% no exame realizado ao término de 24 meses de seguimento
Atraso eletromecânico intraventricular	Atraso eletromecânico intraventricular (≥ 65 ms) no exame final
Atraso eletromecânico interventricular	Atraso eletromecânico interventricular (≥ 100 ms) no exame final

IC = Insuficiência cardíaca; NYHA= *New York Heart Association*.

3.5 Cálculo do Tamanho Amostral

O cálculo do tamanho amostral do estudo baseou-se na taxa de ocorrência média dos desfechos primários de acordo com a descrição da literatura, considerando-se erro alfa de 5% e poder estatístico de 80%.

Em relação aos desfechos operatórios, foram encontradas taxas de sucesso, eficácia e segurança de 99% e 91% dos pacientes submetidos a implante de cabo-eletrodo no VD e no VE, respectivamente. O número amostral necessário para encontrarmos a equivalência entre as duas técnicas operatórias foi estimado em 188 pacientes no grupo VE e 94 no grupo VD, totalizando 282 casos.

3.6 Dinâmica da Inclusão de Pacientes

O diagrama apresentado na Figura 1 sumariza as principais etapas do estudo que serão detalhadas nos próximos tópicos dessa seção.

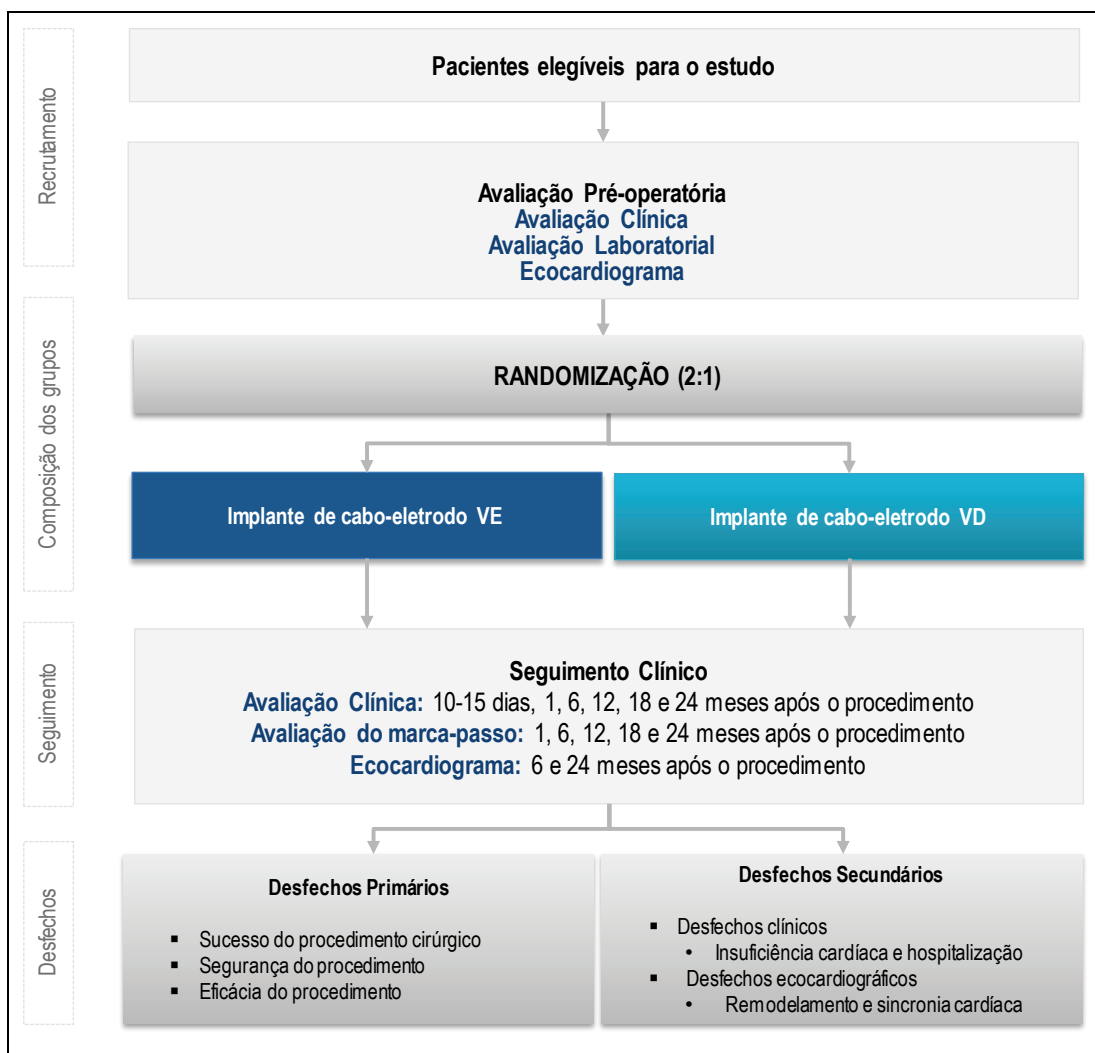


Figura 1 - Diagrama mostrando as principais fases do estudo

3.6.1 Seleção e recrutamento dos pacientes

Os pacientes foram selecionados de forma consecutiva dentre os que tinham indicação de implante de marca-passo convencional, provenientes do Serviço de Pronto Socorro do InCor-HCFMUSP ou da Unidade Clínica de Arritmia e Avaliação de Marcapasso do InCor-HCFMUSP.

Após a definição da indicação do implante de marca-passo, os indivíduos que preencheram os critérios de elegibilidade foram devidamente informados quanto aos objetivos, procedimentos que seriam realizados, desconfortos e riscos relacionados ao estudo. Foi aplicado o TCLE para formalizar as devidas garantias e direitos dos participantes da pesquisa (Anexo B).

3.6.2 Avaliação pré-operatória

3.6.2.1 Demografia e histórico dos pacientes

O levantamento do histórico de cada participante do estudo foi realizado por entrevista, pela consulta ao banco de dados eletrônicos da Unidade de Estimulação Elétrica e Marcapasso do InCor-HCFMUSP e pela revisão dos prontuários. Foram coletadas as seguintes informações:

Dados demográficos: idade, gênero, raça referida.

Histórico do paciente: doença cardíaca de base, comorbidades associadas, uso de medicamentos.

3.6.2.2 Avaliação das condições clínicas no momento da inclusão no estudo

A avaliação clínica priorizou a pesquisa das manifestações clínicas atuais e, em especial, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, segundo os critérios da *New York Heart Association* (NYHA)⁶¹, o uso de medicamentos de ação cardiovascular, a pesquisa de comorbidades associadas e a verificação do peso (kg) e da altura (cm) para cálculo do índice de massa corporal (kg/m²).

3.6.2.3 Avaliação laboratorial de rotina

Todos os exames foram coletados e analisados pelo Laboratório de Análises Clínicas do InCor-HCFMUSP.

Hemograma completo: para determinação de hemoglobina (g/dL) e hematócrito (%), contagem de plaquetas (unid./mm³), analisados pelo método de contador eletrônico automatizado e avaliação morfológica em esfregaços corados.

Coagulograma: índice de razão normalizada internacional (RNI), tempo de protrombina (TP) e Tempo de Trombina Parcial ativado (TTPa), analisados pelo método turbidimétrico automatizado.

Avaliação da função renal: dosagem de ureia (mg/dL), analisada pelo método enzimático automatizado; dosagem de creatinina (mg/dL), pelo método colorimétrico automatizado.

Eletrólitos: sódio (mEq/L) e potássio (mEq/L), ambos analisados pelo método Eletrodo íon seletivo automatizado.

3.6.2.4 Radiografia torácica

A radiografia de tórax foi realizada nas posições posteroanterior (PA) e lateral, com a finalidade de permitir a avaliação dos campos pulmonares e do tamanho da silhueta cardíaca.

Este exame faz parte da avaliação pré-operatória essencial para todos os procedimentos cirúrgicos em Estimulação Cardíaca Artificial e foi realizado no Setor de Radiologia da Divisão de Diagnóstico por Imagem do InCor-HCFMUSP.

3.6.2.5 Eletrocardiograma de 12 derivações

O eletrocardiograma (ECG) de superfície com 12 derivações foi utilizado para a determinação do ritmo cardíaco de base e da frequência cardíaca (FC), para a análise de eixos e intervalos.

Esse exame faz parte da avaliação pré-operatória essencial para todos os procedimentos cirúrgicos de Estimulação Cardíaca Artificial e foi realizado pelo Setor de Eletrocardiografia da Divisão de Métodos Gráficos do InCor-HCFMUSP.

3.6.2.6 Ecocardiograma transtorácico bidimensional

A avaliação ecocardiográfica teve como principal objetivo o estudo da função ventricular esquerda pelo cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), pelas técnicas de Teicholz ou, preferencialmente, de Simpson. Independentemente do método utilizado, foram considerados elegíveis para o estudo, os pacientes que apresentaram valores $\geq 0,40$.

3.6.2.7 Avaliação laboratorial de marcadores de insuficiência cardíaca

A avaliação laboratorial específica do estudo visou a identificação de alterações em marcadores laboratoriais que indicassem a presença ou progressão da insuficiência cardíaca. Desse modo, foram coletadas amostras sanguíneas para determinação dos seguintes marcadores: Peptídeo Natriurético tipo B, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6). Todos os exames laboratoriais foram analisados pelo Laboratório de

Análises Clínicas do InCor-HCFMUSP e foram coletados no momento pré-operatório e repetidos aos seis e 24 meses de seguimento pós-operatório.

A concentração plasmática do BNP foi obtida por imunoensaio com tecnologia quimioluminescente direta e quantidades constantes de dois anticorpos monoclonais. Para tanto, foi utilizado o *kit* comercial ADVIA Centaur® (*Siemens Medical Solutions Diagnostic*, Los Angeles, EUA) em equipamento automatizado da mesma marca. Os resultados foram apresentados em pg/mL, sendo o intervalo de referência < 100 pg/dL.

As detecções e quantificações de IL-6 e do TNF- α foram realizadas utilizando os *kits* específicos distribuídos comercialmente e seguindo o protocolo estabelecido pelo fabricante (IMMULITE®, *Siemens Healthcare Diagnostics Inc.*, Estados Unidos), por meio da técnica de imunoensaios quimioluminescentes automatizados, utilizando o instrumento de acessor randômico contínuo (IMMULITE®, *Siemens Healthcare Diagnostics Inc.*, Estados Unidos). O sistema IMMULITE utilizou ensaios específicos, pérolas de plástico (poliestireno) recobertas com antígeno ou anticorpos que correspondeu a uma fase sólida, reagente marcado com fosfatase alcalina e um substrato quimioluminescente por reação enzimática. A pérola foi encerrada em uma unidade teste. A unidade teste serviu como vaso reacional para a reação imune, processo de incubação, lavagem e o desenvolvimento do sinal. Os conteúdos totais dos fluídos (amostra, reagente em excesso e solução de lavagem) foram transferidos a uma câmara coletora de resíduos da unidade teste. O ligado marcado na pérola foi então quantificado com o substrato, éster fosfato de adamantil dioxetano, que produz luz. A emissão de luz foi detectada

por um tubo fotomultiplicador e os relatórios impressos de cada amostra foram gerados pelo sistema de computação. As amostras de soro foram consideradas positivas quando na presença de reatividade. Os resultados foram apresentados em pg/mL, sendo o intervalo de referência de $< 8,1$ e $< 3,4$ para o TNF- α e IL-6, respectivamente.

3.6.3 Composição dos grupos do estudo

Antes do procedimento cirúrgico, os pacientes foram alocados em dois grupos, por intermédio de uma lista com distribuição aleatória gerada por computador: a) **Grupo VD**: composto pelos pacientes submetidos a implante de cabo-eletrodo no ventrículo direito; b) **Grupo VE**: composto pelos pacientes submetidos a implante de cabo-eletrodo no ventrículo esquerdo.

A lista de distribuição aleatória foi gerada por computador por meio do programa *Statistical Analysis System* (SAS), em proporção 2:1 para o implante no VE. Para garantir um equilíbrio na distribuição dos pacientes, optou-se pela randomização em blocos, sendo gerada uma lista com blocos de 10 para alocação dos pacientes nos dois grupos do estudo.

A alocação foi realizada por meio de envelopes opacos, selados e numerados sequencialmente. O momento da alocação do paciente sempre ocorreu na véspera do procedimento cirúrgico, após a adequada avaliação dos critérios de elegibilidade para o estudo. O processo de montagem dos envelopes e a lacração foi realizado por pessoa independente, não envolvida em nenhuma das etapas do estudo.

O cegamento de todos os pacientes e do pesquisador responsável pela avaliação dos desfechos do estudo foi garantido ao longo de todas as fases do estudo. Por tratar-se de um protocolo com intervenção cirúrgica, não foi possível manter o cegamento da equipe cirúrgica e da equipe responsável pelas avaliações eletrônicas do marca-passo.

3.6.4 Indicação do modo de estimulação cardíaca

Todos os pacientes com ritmo atrial organizado, ou com fibrilação ou *flutter* atrial considerados paroxísticos ou persistentes, foram submetidos a implante de marca-passo atrioventricular universal, utilizando-se o gerador de pulsos *Medtronic Adapta DR ADDR01*. Pacientes com fibrilação atrial considerada permanente foram submetidos a implante de marca-passo ventricular, utilizando-se o gerador de pulsos de câmara única *Medtronic Adapta SR ADSR01*.

3.7 Procedimento Cirúrgico para Implante do Marca-Passo

O procedimento cirúrgico para implante do marca-passo foi realizado sempre pela via transvenosa segundo as rotinas habituais da Unidade de Estimulação Elétrica e Marcapasso da Divisão de Cirurgia do InCor-HCFMUSP. Utilizou-se anestesia geral ou local sob sedação, na dependência das condições clínicas do paciente. A profilaxia antimicrobiana foi realizada com dose única de 1 grama de cefazolina, administrada antes do início da operação.

O acesso venoso para os cabos-eletrodos foi obtido por dissecação da veia cefálica ou por punção da veia subclávia, preferencialmente no lado esquerdo. Nos pacientes com ritmo atrial organizado, o cabo-eletrodo *Medtronic CapSureFix Novus® 5076-52* foi implantado com o auxílio da fluoroscopia de preferência na aurícula direita. Nos casos em que houve dificuldade para fixação ou quando as condições de estimulação ou de sensibilidade não se mostraram adequadas, outras regiões do átrio direito foram utilizadas para o implante do cabo-eletrodo: teto, septo interatrial ou parede lateral.

Nos pacientes alocados no grupo ventrículo direito, o cabo-eletrodo *Medtronic CapSureFix Novus® 5076-58* foi implantado, preferencialmente, na porção intermediária do septo interventricular, sempre sob visão indireta pela fluoroscopia. Na impossibilidade de se obter boa fixação ou boas condições de estimulação ou de sensibilidade na posição intermediária, o cabo-eletrodo ventricular foi implantado no septo apical ou no de saída.

Nos pacientes alocados para o grupo ventrículo esquerdo, com o auxílio da fluoroscopia, o cateter deflectível explorador Medtronic 6228 CTH foi introduzido no seio coronário, servindo de guia para a introdução do cateter-guia deflectível *Medtronic Attain 6227 DEF*. Com este último introduzido no seio coronário, foi realizada a flebografia do seio coronário em posição oblíqua anterior esquerda a 30 graus, com o auxílio do cateter balão *Medtronic Attain 6215* e contraste iodado não iônico (*Iodixanol*, Visipaque™). Uma vez definida a anatomia radiológica do seio coronário e de suas veias tributárias, o cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Model 4195 OTW*

unipolar foi introduzido em uma das veias das paredes anterolateral, lateral ou póstero-lateral (Figura 2). No caso de impossibilidade de se utilizar uma destas veias cardíacas, por condições inadequadas de estimulação ou de sensibilidade, por estimulação frênica ou por falta de estabilidade do cabo-eletrodo, foi utilizada a veia diagonal, não tendo sido permitido o posicionamento nos sulcos interventriculares anterior ou posterior. As imagens fluoroscópicas dinâmicas obtidas pela flebografia e após o posicionamento dos cabos-eletrodos foram armazenadas para documentação.

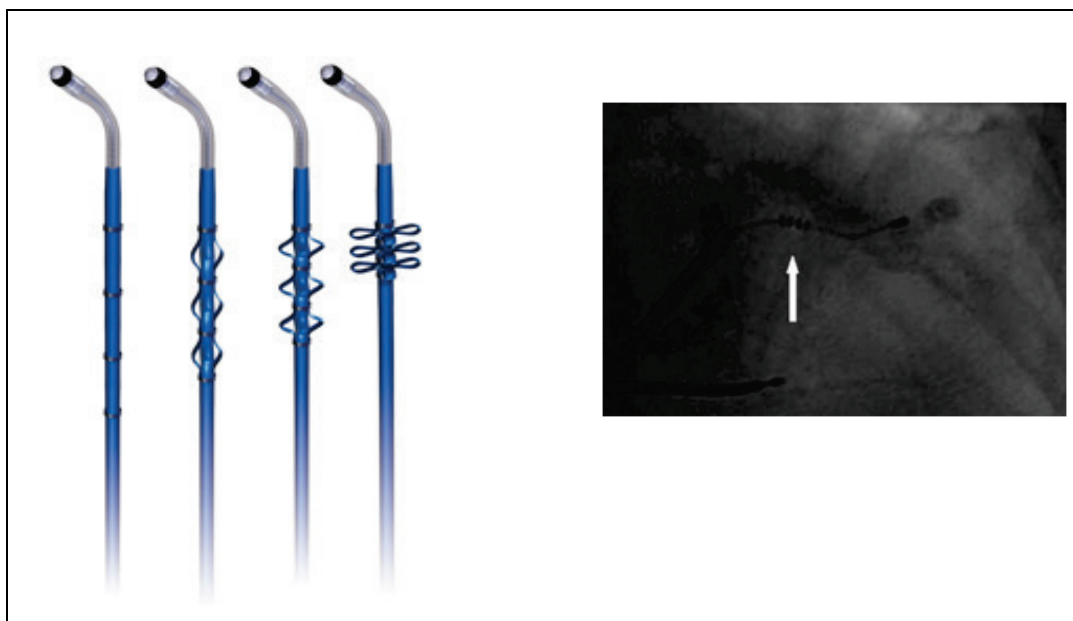


Figura 2 - Aspecto do cabo-eletrodo de fixação ativa (Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW)

As medidas da impedância, do limiar de estimulação e da captação das ondas P ou R, para cada um dos cabos, foram obtidas com o auxílio do Programador/Analisador Medtronic 2090. A pesquisa de estimulação muscular extracardíaca foi realizada para os dois cabos-eletrodos implantados, independentemente da posição obtida, com a máxima energia

liberada por esse equipamento (10,0 V e 1,5 ms). Para os cabos-eletrodos intracardíacos (atrial e ventricular direito), foram consideradas satisfatórias as medidas de impedância entre 300 e 1500 Ohms, captação de onda P > 1,0 mV, de Onda R > 4,0 mV e limiar de estimulação < 1,0V com 0,4 ms.

Para o cabo-eletrodo ventricular esquerdo, na impossibilidade de obtenção de limiares semelhantes aos dos cabos intracavitários, foram considerados aceitáveis limiares agudos de estimulação de até 3,5 V com 0,4 ms.

O alojamento do gerador de pulsos foi realizado em posição subcutânea ou subpeitoral esquerda, por decisão do cirurgião responsável, de acordo com a conformação da parede torácica do paciente.

Ao final do procedimento, as imagens fluoroscópicas referentes à anatomia das veias coronárias e ao posicionamento dos cabos-eletrodos foram gravadas em projeção PA e oblíqua anterior esquerda com 30 graus de angulação a partir da posição PA.

3.7.1 Sucesso do procedimento cirúrgico

O sucesso do procedimento proposto foi definido pelo implante dos cabos-eletrodos em local estável e com parâmetros eletrofisiológicos adequados. Nos casos em que a equipe cirúrgica considerou que houve insucesso no implante do cabo-eletrodo no VE, a conduta adotada foi a remoção do cabo-eletrodo e do cateter-guia do seio coronário, seguido de implante de cabo-eletrodo ventricular direito, segundo a técnica descrita anteriormente.

As razões consideradas para o insucesso do implante do cabo-eletrodo no VE foram: a) impossibilidade de cateterização do seio coronário; b) impossibilidade de atingir as veias tributárias do seio coronário; c) falta de estabilidade do cabo-eletrodo; d) condições inadequadas de estimulação ou de sensibilidade; e) estimulação frênica.

3.7.2 Eficácia da estimulação cardíaca artificial

A avaliação da eficácia da estimulação cardíaca artificial levou em consideração a capacidade do sistema de manter estimulação ventricular adequada durante todo o período do estudo. Para tanto foram observadas:

- A taxa de estimulação ventricular artificial.
- Os limiares de estimulação cardíaca artificial ventricular, considerando-se adequados valores $< 2,5$ V com 0,4 ms após o primeiro mês de implante.
- A impedância de estimulação, considerando-se adequados valores entre 300 Ohm e 1000 Ohm.
- A sensibilidade à onda R, considerando-se adequados valores acima de 2,0 mV.

3.7.3 Programação do marca-passo

Ao final do procedimento cirúrgico foi realizada a programação do gerador de pulsos do marca-passo conforme consta do Quadro 2.

Quadro 2 - Programação do Marca-passo

	Marca-passos unicamerais	Marca-passos bicamerais
Modo de estimulação	VVI, R	DDD, R
Frequência mínima	60 ppm	60 ppm
Limite de frequência máxima	100 ppm	100 ppm
Frequência máxima do sensor	100 ppm	100 ppm
Intervalo atrioventricular	-	fixo
Pós-estimulação atrial	-	180 ms
Pós-sensibilidade atrial	-	120 ms
Cabo-eletrodo atrial		
Configuração de estimulação	-	bipolar
Amplitude de pulso	-	5,0 V
Largura de pulso	-	0,4 ms
Autocaptura	-	monitor
Configuração de Sensibilidade	-	bipolar
Sensibilidade	-	1,0 mV
Período refratário atrial pós-ventricular	-	400 ms
Cabo-eletrodo ventricular		
Configuração de estimulação	unipolar	unipolar
Amplitude de pulso	5,0 V	5,0 V
Largura de pulso	0,4 ms	0,4 ms
Configuração de Sensibilidade	unipolar	unipolar
Sensibilidade	4,0 mV	4,0 mV
Período refratário ventricular	350 ms	350 ms

3.8 Seguimento Clínico Pós-Operatório

No período de seguimento clínico pós-operatório foram realizadas avaliações periódicas nos seguintes intervalos: 10 a 15 dias, 1, 6, 12, 18 e 24 meses após o procedimento cirúrgico.

A avaliação clínica priorizou a identificação de complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico, assim como, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca que foram classificados segundo os critérios da *New York Heart Association* (NYHA).

3.8.1 Avaliação eletrônica e reprogramação do marca-passo

Todos os pacientes foram submetidos a avaliações eletrônicas do marca-passo nos seguintes momentos: 1, 6, 12, 18 e 24 meses após o procedimento cirúrgico.

Durante cada avaliação eletrônica, com o auxílio do Programador/Analisador Medtronic 2090, foram analisados e armazenados os seguintes parâmetros, para cada um dos cabos-eletrodos:

- Porcentagem de estimulação ventricular.
- Medida do potencial elétrico espontâneo (onda P ou R).
- Impedância elétrica.
- Limiares de estimulação com 0,4 ms de largura de pulso.

Em função do limiar de estimulação obtido para os cabos-eletrodos, a programação de energia, tanto para o canal atrial quanto para o ventricular, considerou a manutenção de margem de segurança de 400%. Para atingir esse objetivo, foi utilizada a fórmula:

$$\text{Energia liberada} = \text{Amplitude de Pulso}^2 \times \text{Largura de Pulso}$$

Dessa forma, partindo-se do limiar de estimulação obtido, a amplitude de pulso foi dobrada ou a largura do pulso, quadruplicada.

3.9 Análise Ecocardiográfica Pós-Operatória

Os estudos ecocardiográficos foram realizados no equipamento IE33 *Philips Medical Systems, Andover, (Massachusetts, Estados Unidos)*, disponível no setor de Ecocardiografia do InCor-HCFMUSP, equipado com transdutor eletrônico de frequência de 2,5 MHz para obtenção de imagens bidimensionais e das medidas de fluxos com as técnicas de Doppler pulsátil e de Doppler tecidual.

As imagens foram adquiridas com o indivíduo em repouso, posicionado em decúbito lateral esquerdo, monitorizado com eletrocardiograma contínuo, nos planos paraesternal longitudinal de câmaras esquerdas, transversal (eixo curto) e apical duas e quatro câmaras, de acordo com padronização da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁶².

As imagens obtidas em pelo menos cinco batimentos consecutivos foram registradas durante apneia e gravadas em *compact disc* para posterior análise por um médico ecocardiografista experiente. Foi realizada a análise morfológica biventricular e estudados os parâmetros de função ventricular sistólica, diastólica, de fluxos intracardíacos e sincronia intra e interventricular. Todas as medidas foram comparadas com valores normais estabelecidos de acordo com a padronização do Serviço de Ecocardiografia do InCor-HCFMUSP⁶³.

3.9.1 Análise pelo modo M

Foram avaliados os diâmetros de átrio esquerdo, aorta, parede posterior do VE e septo interventricular, assim como o diâmetro diastólico do VD, os diâmetros diastólico e sistólico do VE e a fração de encurtamento do VE ($\Delta D\%$).

3.9.2 Análise bidimensional

Foram avaliados os seguintes parâmetros pelo ecocardiograma bidimensional: a) diâmetros diastólico e sistólico do VE em projeção paraesternal longitudinal de câmaras esquerdas; b) fração de ejeção do VE (método de Simpson); c) avaliação do fluxo mitral para a análise da diástole ventricular com o emprego do estudo Doppler pulsátil.

3.9.3 Análise da sincronia cardíaca

Para a determinação da sincronia intra e interventricular foi utilizado o protocolo modificado do *Saint Mary Hospital - Imperial College of Medicine* (Londres, Grã-Bretanha)⁶².

Com o uso do ecocardiograma com Doppler tecidual foi feita a medida do retardo eletromecânico intra e interventricular, por intermédio da avaliação dos intervalos QS (medido a partir do início do complexo QRS até o pico do componente sistólico evidenciado ao Doppler tecidual). Os intervalos QS do ventrículo esquerdo foram medidos nos segmentos basais (ânulo valvar mitral) e médios das paredes anterolateral, septal inferior, inferior, anterior, ínfero-lateral e septal anterior (análise de 12 segmentos). O

intervalo QS ventricular direito foi medido no segmento basal da parede lateral do ventrículo direito (ânulo valvar tricúspide). Os critérios adotados para a definição de dissincronia estão descritos abaixo.

a) Dissincronia intraventricular esquerda

- Medida do intervalo eletromecânico QS ≥ 65 ms (maior diferença dos intervalos entre as paredes septal, lateral, anterior, inferior do ventrículo esquerdo).

b) Dissincronia interventricular

- Medida do intervalo eletromecânico QS ≥ 100 ms levando-se em consideração a equação:

$$\{(N_1 - N_2) + N_3\} > 100 \text{ ms}$$

Onde: N1 = intervalo eletromecânico QS do VD
 N2 = menor intervalo eletromecânico QS do VE
 N3 = maior diferença entre os intervalos do VE

3.10 Monitoramento dos Desfechos do Estudo e de Eventos Adversos

Foi constituído um comitê de especialistas para avaliar os desfechos primários do estudo e a ocorrência de eventos adversos. Esse comitê de monitoramento foi composto por dois médicos especialistas em Estimulação Cardíaca Artificial e pela equipe de pesquisa (pesquisadores associados e coordenador do estudo).

De acordo com os propósitos deste estudo, foi considerado como evento adverso qualquer ocorrência desfavorável que fosse relacionada ao procedimento cirúrgico para implante do marca-passo ou à estimulação cardíaca artificial durante todo o período de seguimento do paciente no estudo.

Os eventos adversos foram classificados de acordo com sua gravidade, causalidade, momento da ocorrência e resultados. Todos os eventos adversos foram registrados em formulário específico e reportados à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP.

3.10.1 Critérios para Interrupção Precoce do Estudo

De acordo com os objetivos do presente estudo, a interrupção precoce do estudo foi prevista para as seguintes situações:

- a) Complicações relacionadas com o implante do cabo-eletrodo no ventrículo esquerdo que comprometessem a segurança dos pacientes.
- b) Diferenças significativas da ocorrência de desfechos primários e secundários entre os grupos estimulação no VD e estimulação no VE durante as análises estatísticas intermediárias.

3.11 Análise dos Riscos e Medidas de Proteção

Embora este tenha sido um estudo randomizado, o protocolo esteve isento de intervenções outras que não as já adequadamente indicadas e executadas pela equipe que assiste os pacientes em procedimentos habituais da prática clínica. Desse modo, os riscos ficaram restritos aos relacionados ao procedimento cirúrgico para implante do marca-passo, para os quais as principais medidas de proteção incluíram a adequada avaliação pré-operatória, a monitoração intraoperatória e os cuidados pós-operatórios de rotina.

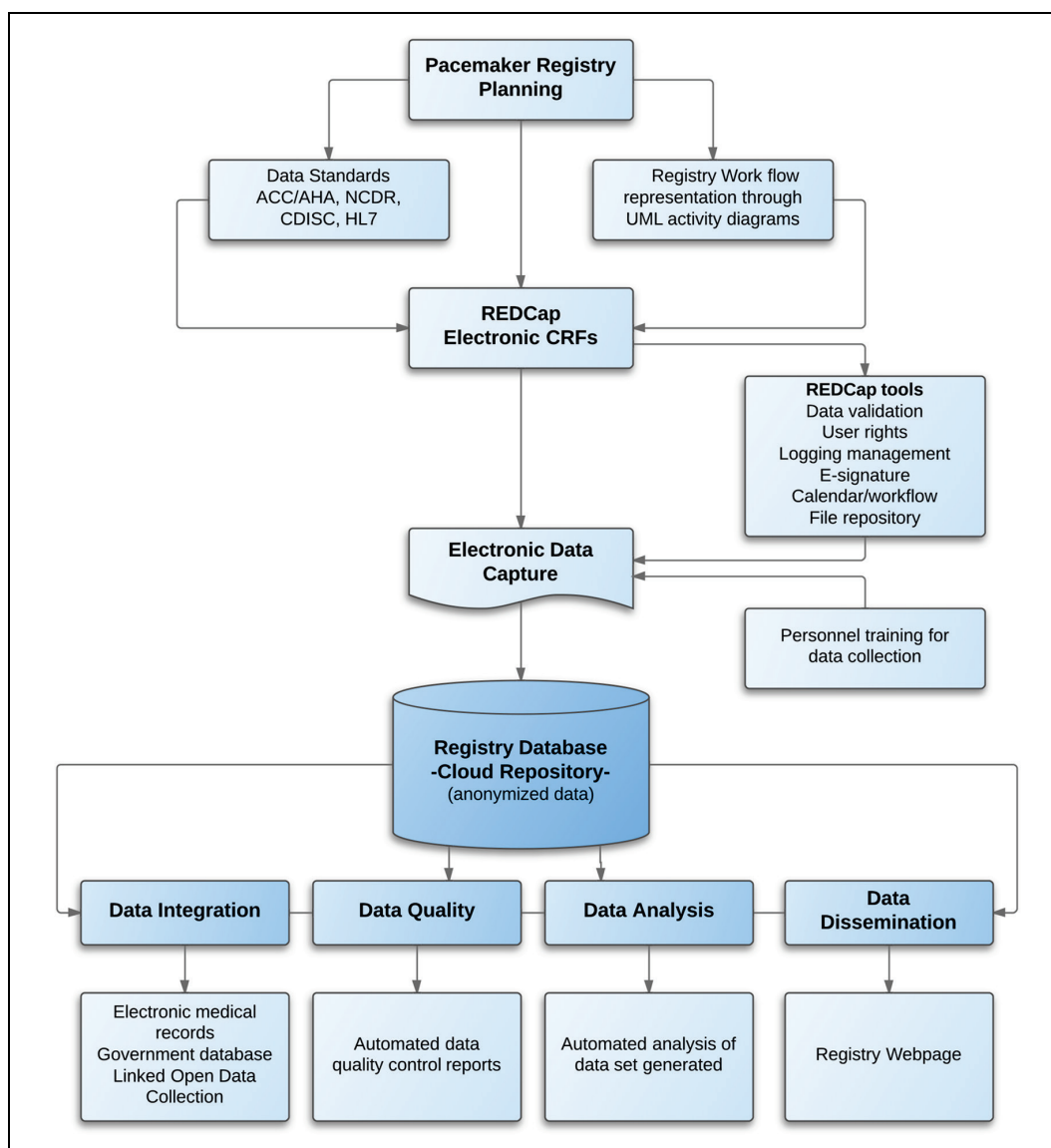
Ressalta-se, no entanto, que no caso de implante de cabo-eletrodo no VE, foi necessária a utilização de pequena quantidade de contraste iodado não-iônico (aproximadamente 15-20 mL) para realização de flebografia intraoperatória após a cateterização do seio coronário, a fim de permitir a observação da anatomia deste sistema.

Tendo-se em vista que a incidência de nefropatia após o uso de contraste endovenoso depende de vários fatores, dentre os quais tem maior importância a insuficiência renal crônica e o Diabetes *Mellitus*, foram tomados cuidados adicionais em relação a esses pacientes. Antes da realização do procedimento cirúrgico, foi realizada a avaliação dos indicadores clínicos e laboratoriais da função renal, não sendo incluídos no estudo os pacientes com creatinina $\geq 3,0$ mg/dL.

Como estratégia adicional para prevenção da nefrotoxicidade, foi garantida a boa hidratação de todos os pacientes com a infusão de SF 0,9% na velocidade de 1mL/kg/hora. Essa hidratação foi iniciada, sempre que possível, 12 horas antes do procedimento e prolongada até 12 horas depois. Os pacientes diabéticos, que estavam recebendo o hipoglicemiante oral *cloridrato de metformina* foram orientados a interromper o uso deste medicamento por 48 horas antes da realização do procedimento e reiniciar seu uso 48 horas após.

3.12 Descrição da Infraestrutura do Registro Prospectivo

A infraestrutura adotada para o gerenciamento dos dados deste estudo seguiu a padronização definida anteriormente pela Unidade de Estimulação Elétrica e Marcapasso do InCor-HCFMUSP em parceria com pesquisadores da *Duke University Medical Center*⁶⁴. Essa infraestrutura contemplou as seguintes etapas: a) definição e padronização das variáveis demográficas, clínicas e cirúrgicas; b) representação do fluxo do estudo e do fluxo de coleta de dados em *Unified Modeling Language* (UML); c) desenvolvimento de fichas clínicas para coleta eletrônica dos dados usando o *software Research Electronic Data Capture* (REDCap)⁶⁵; d) utilização das ferramentas do REDCap; e) agregação entre os dados do registro e outros sistemas hospitalares; f) controle de qualidade dos dados coletados; g) Disponibilização e divulgação das informações em *website* (Figura 3 e 4).



ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; CDISC = Clinical Data Interchange Standards Consortium; FDA = Food and Drug Administration; HL7 = Health Level Seven; NCDR = National Cardiovascular Data Registry; REDCap = Research Electronic Data Capture; UML = Unified Modeling Language).

Figura 3 - Infraestrutura de banco de dados do Estudo SAFE-LV PACE [Fonte: Silva et al.⁶⁴]

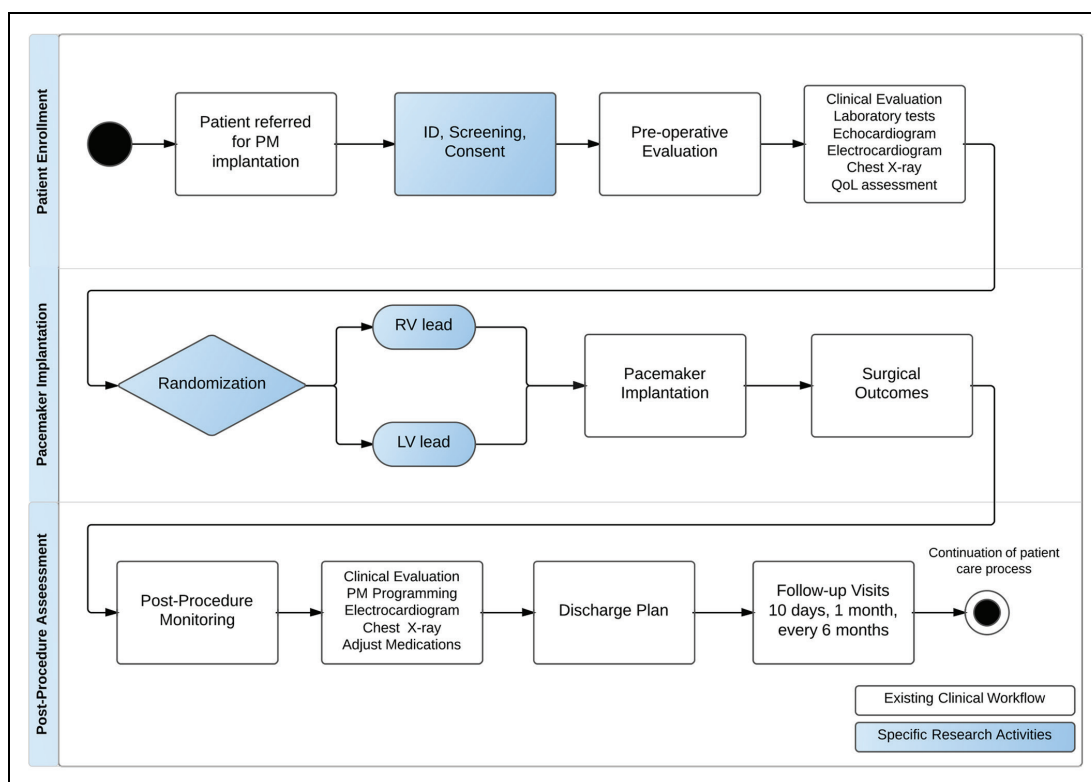


Figura 4 - Alinhamento entre o fluxo clínico e o fluxo do Estudo SAFE-LV PACE
[Fonte: Silva et al.⁶⁴]

3.13 Coleta Eletrônica e Gerenciamento dos Dados

Todos os formulários de coleta de dados foram desenvolvidos no sistema REDCap (*Vanderbilt University - Tennessee*, Estados Unidos) que se encontra hospedado no servidor do HCFMUSP. Foram utilizadas as três principais funcionalidades desse sistema: a) coleta eletrônica de dados; b) gerenciamento de dados; c) gerenciamento do fluxo do estudo. Também foram utilizadas as ferramentas de validação, auditoria e exportação de dados do próprio sistema⁶⁵. As Figuras 5 e 6 ilustram algumas das funcionalidades do REDCap que foram adotadas neste estudo.

Logged in as **katia.silva** | Log out

My Projects

- Project Home
- Project Setup

Project status: **Development**

Data Collection [Edit instruments](#)

Record Status Dashboard
- View data collection status of all records

Add / Edit Records
- Create new records or edit/view existing ones

Patient ID 90 [Select other record](#)

Event: **Surgical procedure**

Data Collection Instruments:

- Pacemaker Implantation**

Lock all forms

Applications [Edit reports](#)

- Calendar
- Data Exports, Reports, and Stats
- Data Import Tool
- Data Comparison Tool
- Logging
- Field Comment Log
- File Repository
- User Rights and DAGs
- Record Locking Customization
- E-signature and Locking Mgmt
- Data Quality
- API
- REDCap Mobile App

Reports

- Dados Demograficos
- Dados Basais
- Dados Operatorios
- Reoperation
- Crossover
- Alta Hospitalar

SAFE-LV PACE Study

Actions: [Modify instrument](#) [Download PDF of instrument\(s\)](#)

[VIDEO: Basic data entry](#)

Pacemaker Implantation

[Editing existing Patient ID 90](#)

Event Name: **Surgical procedure**

Patient ID: 90

Randomization

Randomization: ☒ RV based pacing ☐ LV based pacing [reset](#)

General information

Date of PM implantation: Y-M-D
YYYY-MM-DD

Primary surgeon:

Duration of the procedure

Time of entry into the operating room: Y-M-D H:M
Y-M-D H:M

Time of surgical incision/puncture: Y-M-D H:M
Y-M-D H:M

Time of vascular access obtention: Y-M-D H:M
Y-M-D H:M

Ventricular lead positioning time (time from entry of the guide wire into the vein to the positioning of the lead tip at the target site followed by threshold testing): Y-M-D H:M
Y-M-D H:M

Time of skin closure: Y-M-D H:M
Y-M-D H:M

Total fluoroscopy time (minutes):

Total fluoroscopy time (seconds):

Total ventricular lead positioning time: venous access to intraoperative threshold testing (minutes): [View equation](#)
Calculated field

Total procedure time: incision/puncture to closure (minutes): [View equation](#)
Calculated field

Pulse generator

Pulse generator model:

Pulse generator serial number:

Pulse generator pocket - position:

Pulse generator pocket - side:

Figura 5 - Exemplo de formulário eletrônico desenvolvido no REDCap para coleta de dados referentes ao histórico clínico dos pacientes do estudo

Data Collection Instrument	Patient enrollment (1)	Preoperative evaluation (2)	Surgical procedure (3)	Hospital discharge (4)	First follow-up visit (10d) (5)	Second follow-up visit (1m) (6)	Third follow-up visit (6m) (7)	Fourth follow-up visit (12m) (8)	Fifth follow-up visit (18m) (9)	Extra (reoperations or visits) (10)	Final follow-up visit (24m) (11)
Subject Screening and Recruitment	●										
Demographics	●										
Baseline Data		●									
Preoperative Diagnostic Tests		●									
Echocardiogram before PM implantation		●									
Pacemaker Implantation			●								
Hospital Discharge				●							
Clinical Evaluation					●	●	●	●	●	●	●
Pacemaker Reoperation										●	
Echocardiogram after PM implantation					●		●				●
Pacemaker Interrogation and Programming						●	●	●	●	●	●
Heart Failure Biomarkers		●					●				●
Six Minute Walk Distance Test					●		●				●
SF-36 Questionnaire		●					●	●			●
Minnesota Living With HF Questionnaire		●					●	●			●
Aquarel Questionnaire		●					●	●			●
Completion Data											●
Adverse Events					●	●	●	●	●	●	●
Outcomes											●

Figura 6 - Gerenciamento do fluxo do estudo e da coleta de dados no REDCap

3.14 Variáveis Estudadas

Para análise dos resultados, foram consideradas as seguintes variáveis:

3.14.1 Variáveis pré-implante do dispositivo

Idade: foi considerada a idade do paciente no momento do implante do marca-passo.

Sexo: masculino ou feminino.

Índice de massa corporal: os pacientes foram agrupados em peso adequado, baixo peso ou excesso de peso. Para adultos até 60 anos, o peso adequado foi considerado entre 18,5 kg/m² e 25 kg/m². Para idosos, considerados acima de 60 anos, o Índice de Massa Corporal (IMC) adequado foi considerado entre 22 kg/m² e 27 kg/m².

Etiologia do distúrbio da condução: as causas para as bradiarritmias foram agrupadas como: de origem isquêmica, degenerativa ou desconhecida, da Doença de Chagas e outras.

Classe funcional para insuficiência cardíaca: os pacientes foram classificados conforme os critérios da NYHA em classe I (assintomáticos - exibem sintomas apenas em níveis de esforços extra-habituais), II (sintomas aos esforços moderados), III (sintomas aos pequenos esforços), IV (sintomas em repouso).

Antecedentes pessoais: presença ou ausência de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, infarto agudo do miocárdio prévio, insuficiência cardíaca, Doença de Chagas, dislipidemia, tabagismo (prévio ou atual), obesidade, acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico), revascularização do miocárdio, etilismo (prévio ou atual), doenças valvares, doenças da aorta, doenças pulmonares (doença pulmonar obstrutiva crônica), apneia do sono e defeito cardíaco congênito.

Uso de medicamentos: uso atual ou não de antiarrítmico, betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA), bloqueador do canal de cálcio, diuréticos, espironolactona, digital, vasodilatador coronário, estatina, antiagregante plaquetário (aspirina, ticlopidina ou clopidogrel) e anticoagulante oral.

Eletrcardiograma de 12 derivações: foram considerados o ritmo de base (sinusal, fibrilação/*flutter* atrial, outros), a frequência cardíaca (bpm) e a duração do complexo QRS (ms).

Ecocardiograma transtorácico bidimensional: foi considerado o valor da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Simpson ou Teicholz em %), com valor de corte em 0,4 para inclusão dos pacientes no estudo.

Biomarcadores laboratoriais de insuficiência cardíaca: foi realizada a dosagem de marcadores laboratoriais que indicam a presença ou a progressão da insuficiência cardíaca (BNP, TNF- α , IL-6). Para a classificação dos resultados laboratoriais foram considerados os valores de referência adotados na Instituição onde o estudo foi realizado.

3.14.2 Variáveis relacionadas ao implante do dispositivo

Tipo de dispositivo: os pacientes foram subdivididos em portadores de marca-passo ventricular (VVI) ou portadores de marca-passo atrioventricular (DDD).

Local de implante dos cabos-eletrodos no VD: a posição do cabo-eletrodo ventricular direito foi subdividida em septo apical, septo médio, septo de saída, outras posições.

Local de implante dos cabos-eletrodos no VE: para a definição da localização da ponta do cabo-eletrodo ventricular esquerdo foram analisadas duas projeções da radiografia torácica. Pela projeção oblíqua anterior esquerda a posição foi classificada em anterior, anterolateral, lateral, posterolateral e posterior. Pela projeção oblíqua anterior direita, em apical, média ou basal.

Insucesso no procedimento proposto: definido pela impossibilidade de posicionar o cabo-eletrodo na câmara ventricular previamente definida, seja por falha de cateterização do seio coronário, pela impossibilidade de

posicionar o cabo-eletrodo em local estável e com parâmetros eletrofisiológicos adequados, ou por estimulação extracardíaca.

Duração do procedimento: foram quantificados o tempo para implante do cabo-eletrodo ventricular, desde a obtenção da punção venosa até a obtenção dos parâmetros de estimulação e sensibilidade considerados adequados e a duração total do procedimento cirúrgico, desde a incisão na pele até o último ponto da sutura.

Complicações intraoperatórias: foram consideradas quaisquer complicações relacionadas diretamente com o procedimento cirúrgico, como pneumotórax, hemotórax, perfuração ventricular, tamponamento cardíaco, fibrilação ventricular, hipóxia ou parada respiratória decorrentes da sedação.

3.14.3 Variáveis ecocardiográficas estudadas no pós-operatório

Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE): foi determinado pelos modos M e bidimensional. Foram adotados os valores de referência de 67 mL a 155 mL e 56 mL a 104 mL para pacientes do sexo masculino e feminino, respectivamente.

Volume sistólico do ventrículo esquerdo (VSFVE): foi determinado pelos modos M e bidimensional. Os valores de referência que foram adotados para pacientes do sexo masculino foram 22 mL a 58 mL e para pacientes do sexo feminino foram 19 mL a 49 mL.

Fração de ejeção ventricular esquerda: foi determinada pelo ecocardiograma transtorácico bidimensional e mensurada pelo método de Simpson. A função sistólica do ventrículo esquerdo foi considerada normal

quando a FEVE $\geq 0,55$ e o grau de disfunção classificado em discreto (FEVE = 0,45 a 0,54), moderado (FEVE = 0,44 a 0,30) e importante (FEVE $< 0,30$).

Sincronia intraventricular esquerda: foi considerada a presença de dissincronia quando a diferença do intervalo eletromecânico entre quaisquer dois segmentos distintos do ventrículo esquerdo foi igual ou superior a 65 ms pelo Doppler tecidual.

Sincronia interventricular: foi considerada a presença de dissincronia quando a relação de diferença entre o intervalo eletromecânico do VD e o menor intervalo eletromecânico do VE somada com a maior diferença entre os intervalos do VE foi igual ou superior a 100 ms pelo Doppler tecidual.

Valvopatias associadas: pelo método bidimensional e Doppler, foram pesquisadas alterações anatômicas, o grau de insuficiência e de estenose (discreto, moderado, importante), a presença de refluxo.

3.14.4 Variáveis relacionadas ao seguimento clínico

Uso de medicamentos: foi considerada a necessidade da adição de fármacos para controle da insuficiência cardíaca e antiarrítmicos.

Sintomas atuais: foi pesquisada a manifestação de sinais e sintomas de hipofluxo cerebral e insuficiência cardíaca, assim como a classe funcional para insuficiência cardíaca (NYHA).

Exames laboratoriais: foram consideradas as alterações em biomarcadores relacionados com a presença e progressão da insuficiência cardíaca.

Complicações clínicas: foi pesquisada a ocorrência de eventos cardiovasculares relacionados ao desenvolvimento de disfunção ventricular e a necessidade de hospitalizações para tratamento da insuficiência cardíaca.

Hospitalizações: foram investigados o motivo e o momento de hospitalizações.

Óbitos: foram investigados o motivo e o momento do óbito.

Complicações relacionadas ao dispositivo: foi avaliada a ocorrência de problemas relacionados ao implante do dispositivo como infecção pós-cirúrgica, complicações mecânicas na loja do gerador de pulsos, deslocamento de cabos-eletrodos, perda do comando do marca-passo, elevação do limiar de estimulação, alterações da sensibilidade, estimulação frênica e outras formas de estimulação muscular extracardíaca.

Parâmetros de estimulação e de sensibilidade: foram considerados os limiares de estimulação, a impedância e a sensibilidade à atividade elétrica espontânea para cada cabo-eletrodo.

Necessidade de reabordagem cirúrgica: foram considerados os procedimentos para correção de complicações relacionadas ao sistema de estimulação cardíaca.

3.15 Análise Estatística

Os dados cadastrados no sistema REDCap foram exportados em formato de planilhas Excel (Microsoft Excel) e analisados pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0.

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita pela observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de médias de dois grupos foi utilizado o teste t de *Student*, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada a variável foi avaliada por meio da transformação logarítmica. Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher. Para a comparação dos grupos ao longo das avaliações foi utilizada a análise de variância com medidas repetidas.

A análise dos dados foi realizada segundo o princípio de “intenção-de-tratar”. Os dados dos pacientes em que o implante no VE não foi possível não foram considerados para a análise dos desfechos secundários, assim como, para a avaliação da eficácia da estimulação. O nível de significância adotado nos testes estatísticos foi de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 Composição da População Estudada

No período compreendido entre junho de 2012 e janeiro de 2014, 292 pacientes foram submetidos a implante de marca-passo convencional no InCor-HCFMUSP por apresentar bradiarritmias, tendo sido, portanto, potenciais candidatos a participar do estudo. Destes, 91 pacientes foram incluídos (Figura 7).

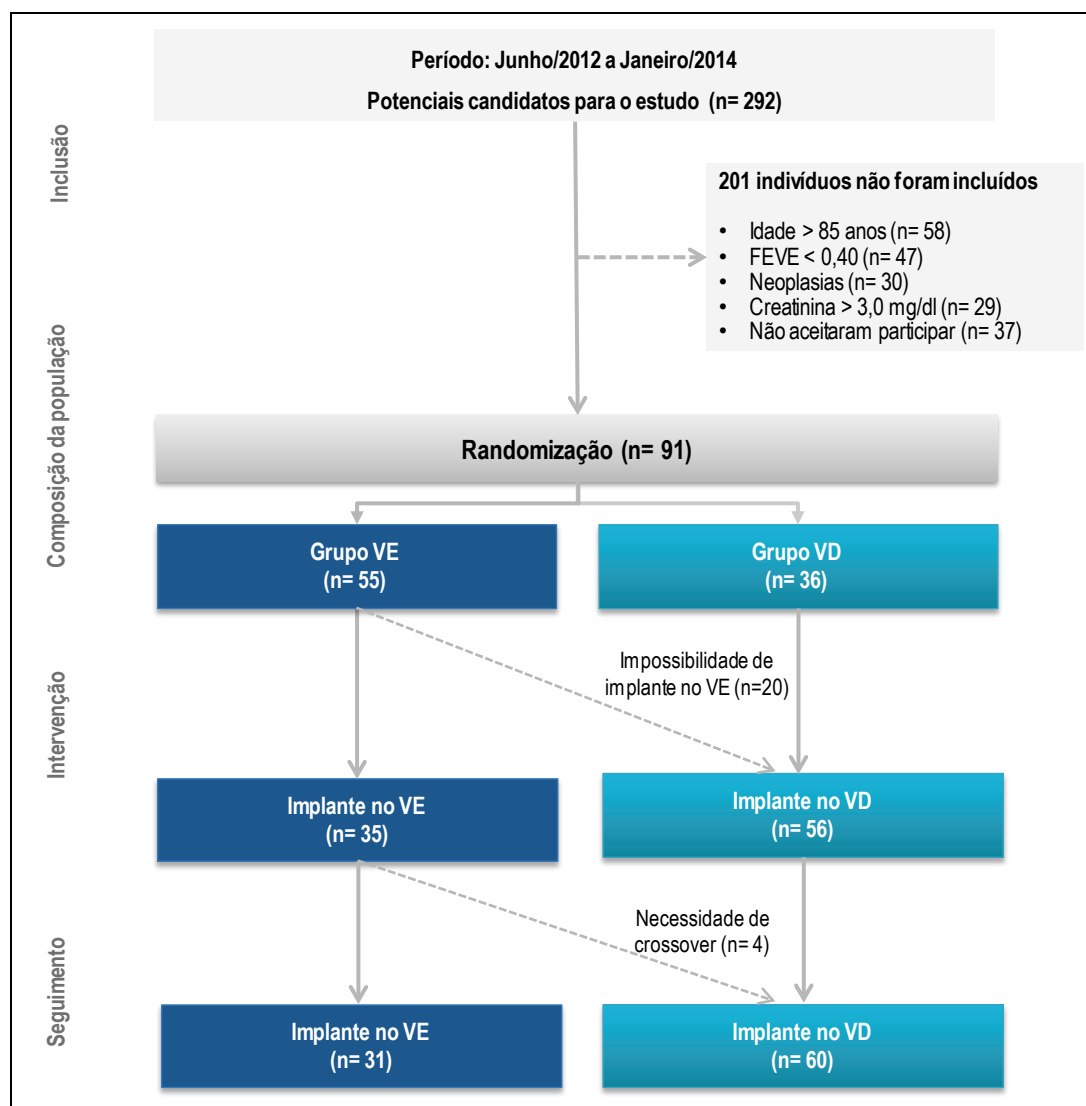


Figura 7 - Composição da população estudada. InCor-HCFMUSP (2012 a 2016)

A inclusão de pacientes foi interrompida precocemente por decisão consensual do comitê de monitoramento do estudo por problemas relacionados à segurança do uso do cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW* no presente estudo. Após essa decisão, não foram admitidos novos participantes no estudo, contudo, o seguimento clínico foi mantido até que o último paciente, que foi incluído em janeiro de 2014, tivesse completado 24 meses de acompanhamento pós-operatório.

A interrupção precoce ocorreu pela dificuldade de se obter condições adequadas de estimulação ventricular esquerda, em parte da população estudada, com a técnica operatória definida neste estudo. Como consequência, em 20 (36,4%) pacientes que haviam sido alocados para o grupo VE, após esgotadas as tentativas de se implantar o cabo-eletrodo Starfix no ventrículo esquerdo pelo seio coronário, a equipe cirúrgica optou pelo implante no ventrículo direito. Os dados destes 20 pacientes, a despeito de terem permanecido com o cabo-eletrodo implantado no ventrículo direito, foram retirados das análises dos desfechos primários de segurança e eficácia, assim como, das análises dos desfechos secundários.

4.2 Características Demográficas e Clínicas Basais

A população incluída nesta análise foi composta por 91 indivíduos. Houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (56,1%), assim como dos declarados da raça branca (72,5%). No momento da inclusão, a idade média foi de $66,1 \pm 11,1$ anos, variando de 24 a 85 anos. As características demográficas e clínicas foram similares nos dois grupos, exceto pela presença de Doença de Chagas, que foi mais frequente no grupo VE (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos participantes da pesquisa. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)

Características	Todos n= 91	Grupo VD n= 56	Grupo VE n= 35	P
Gênero feminino, n (%)	51 (56,1%)	32 (57,1)	19 (54,3)	0,79
Idade (anos)				
Média ± DP	66,1 ± 11,1	64,6 ± 11,9	68,4 ± 9,2	0,12
Variação	24 - 85	24 - 83	45 - 85	
Raça referida, n (%)				
Branca	66 (72,5)	42 (75,0)	24 (68,6)	0,66
Negra	6 (6,6)	4 (7,1)	2 (5,7)	
Parda	19 (20,9)	10 (17,9)	9 (25,7)	
Escolaridade, n (%)				
Analfabeto	16 (17,6)	10 (17,9)	6 (17,1)	
Ensino fundamental	57 (62,6)	24 (60,7)	23 (65,7)	0,97
Ensino médio	11 (12,1)	7 (12,5)	4 (11,4)	
Ensino superior	7 (7,7)	5 (8,9)	2 (5,7)	
Classe Funcional (NYHA), n (%)				
I	28 (30,8)	16 (28,6)	12 (34,3)	
II	44 (48,4)	29 (51,8)	15 (42,9)	0,59
III	17 (18,7)	9 (16,1)	8 (22,9)	
IV	2 (2,3)	2 (3,6)	-	
Doença cardíaca estrutural, n (%)				
Nenhuma	68 (74,7)	43 (76,8)	25 (71,4)	
Doença de Chagas	15 (16,5)	6 (10,7)	9 (25,7)	0,14
Cardiopatia isquêmica	7 (7,7)	6 (10,7)	1 (2,9)	
Cardiopatia hipertrófica	1 (1,1)	1 (1,8)	-	
Comorbidades associadas, n (%)				
Nenhuma	2 (2,3)	1 (1,8)	1 (2,9)	1,00
Hipertensão arterial sistêmica	76 (83,5)	48 (85,7)	28 (80,0)	0,48
Diabetes	29 (31,9)	37 (66,1)	25 (71,4)	0,59
Dislipidemia	27 (29,7)	39 (69,6)	25 (71,4)	0,85
Doença arterial coronariana	10 (10,9)	7 (12,5)	3 (8,6)	0,74
Medicamentos de ação cardiovascular, n (%)				
Não utilizados	15 (16,5)	10 (17,9)	5 (14,3)	0,65
IECA	41 (45,1)	25 (44,6)	16 (45,7)	0,92
BRA	27 (29,7)	15 (26,8)	12 (34,3)	0,44
Diuréticos	32 (35,2)	22 (39,3)	10 (28,6)	0,29
Betabloqueador	9 (9,9)	3 (5,4)	6 (17,1)	0,14

Continua

				Conclusão
Características	Todos n= 91	Grupo VD n= 56	Grupo VE n= 35	P
Fração de ejeção do VE				
Média ± DP	59,8 ± 6,5	59,1 ± 7,4	61,1 ± 4,4	0,09
Variação	40 - 75	40 - 75	53 - 72	
Volume sistólico final VE				
Média ± DP	41,1 ± 15,1	42,2 ± 14,9	39,5 ± 15,4	0,41
Variação	16 - 106	18 - 94	37 - 106	
Volume diastólico final VE				
Média ± DP	99,1 ± 25,8	100,4 ± 25,2	97,1 ± 27,2	0,56
Variação	33 - 181	33 - 155	40 - 181	
Duração do complexo QRS antes do implante, ms				
Média ± DP	123,8 ± 26,4	124,6 ± 27,8	122,3 ± 23,9	0,74
Variação	76 - 194	76 - 194	80 - 160	
Ritmo ventricular antes do implante, n (%)				
BAV do 3º grau	59 (64,8)	37 (66,1)	22 (62,9)	0,75
BAV do 2º grau Mobitz II	5 (5,5)	4 (7,1)	1 (2,9)	0,71
BAV do 2º grau (2:1)	23 (25,3)	14 (25,0)	9 (25,7)	0,99
Fibrilação atrial lenta	4 (4,4)	1 (1,8)	3 (8,6)	0,31
BNP				
Média ± DP	76,1 ± 103,1	78,5 ± 116,9	72,3 ± 77,6	0,60
Variação	2 - 696	2 - 696	2 - 377	
TNF alfa				
Média ± DP	44,6 ± 164,9	25,6 ± 10,9	74,9 ± 265,1	0,28
Variação	23 - 1589	23 - 93	23 - 1589	
IL6				
Média ± DP	10,3 ± 14,6	11,1 ± 15,9	9,1 ± 12,4	0,25
Variação	1,6 - 85,6	1,6 - 85,6	4,5 - 62,1	

BRA = bloqueadores dos receptores da angiotensina; CMP = cardiomiopatia; DP = desvio padrão; IECA = inibidores da enzima de conversão da angiotensina; NYHA = *New York Heart Association*; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito

4.3 Características Operatórias

Marca-passos atrioventriculares foram implantados em 96,7% dos indivíduos estudados. A indicação da estimulação ventricular de câmara única em 3 (3,3%) pacientes foi consequência de serem portadores de fibrilação atrial permanente. Detalhes dos procedimentos cirúrgicos realizados nos pacientes dos grupos VD e VE encontram-se na Tabela 2.

A comparação dos dados, relacionados às operações realizadas para implante dos dispositivos utilizados no estudo, mostram diferenças significativas entre os grupos. O tempo para implante do cabo-eletrodo ventricular esquerdo foi maior do que o tempo gasto para o implante do cabo de VD, em média, 14,8 minutos a mais. A duração total do procedimento, entretanto, foi ainda maior, em média, 24,9 minutos a mais nos pacientes do Grupo VE.

A via de acesso utilizada para introdução dos cabos-eletrodos também diferiu significativamente entre os dois grupos, sendo mais frequente o uso da dissecção da veia cefálica, isoladamente ou em associação com uma punção na veia subclávia, em pacientes alocados para o Grupo VE. A análise da Tabela 2 mostra que a utilização de duas punções da veia subclávia foi a técnica preferida para os pacientes do Grupo VD.

Finalmente, foi possível observar-se diferenças entre as condições de estimulação e de sensibilidade dos cabos-eletrodos ventriculares implantados dos dois grupos: os pacientes do Grupo VE apresentaram, em média, limiares de estimulação e sensibilidade às ondas R mais elevados, e impedâncias mais baixas.

Tabela 2 - Dados operatórios dos participantes da pesquisa. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)

Características	Todos n= 91	Grupo VD n= 56	Grupo VE n= 35	P
Tipo de marca-passo, n (%)				
Unicameral	3 (3,3)	1 (1,8)	2 (5,7)	0,65
Dupla câmara	88 (96,7)	55 (98,2)	33 (94,3)	
Via de acesso para implante dos eletrodos				
Punção de veia subclávia	60 (65,9)	44 (78,6)	16 (45,7)	< 0,01
Dissecção de veia cefálica	6 (6,6)	4 (7,1)	2 (5,7)	0,99
Ambas	25 (27,5)	8 (14,3)	17 (48,6)	< 0,01
Tempo de posicionamento do eletrodo ventricular, minutos				
Média ± DP	29,4 ± 25,3	6,4 ± 3,6	44,5 ± 21,7	< 0,001
Variação	2 - 119	2 - 15	8 - 119	
Duração total do procedimento, minutos				
Média ± DP	87,9 ± 28,5	66,9 ± 19,0	101,8 ± 25,1	< 0,001
Variação	34 - 167	34 - 113	45 - 167	
Sítio de estimulação no VD, n (%)				
Ponta	-	7 (12,5)	-	
Septo	-	49 (87,5)	-	
Sítio de estimulação no VE, n (%)				
Anterolateral	-	-	6 (17,1)	
Lateral	-	-	26 (74,3)	
Posterolateral	-	-	3 (8,6)	
Limiares de estimulação do eletrodo ventricular no intraoperatório				
Média ± DP	0,9 ± 0,6	0,8 ± 0,4	1,1 ± 0,9	< 0,01
Variação	0,2 - 3,6	0,2 - 1,8	0,3 - 3,6	
Impedância do eletrodo ventricular no intraoperatório				
Média ± DP	832,9 ± 270,5	881,9 ± 219,5	754,4 ± 256,5	< 0,01
Variação	100 - 1900	530 - 1900	100 - 1300	
Sensibilidade do eletrodo ventricular no intraoperatório				
Média ± DP	10,6 ± 6,1	10,2 ± 5,1	12,3 ± 8,9	< 0,01
Variação	1,6 - 28,0	4,5 - 26,0	1,6 - 28,0	

AD = átrio direito; DP = desvio padrão; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito

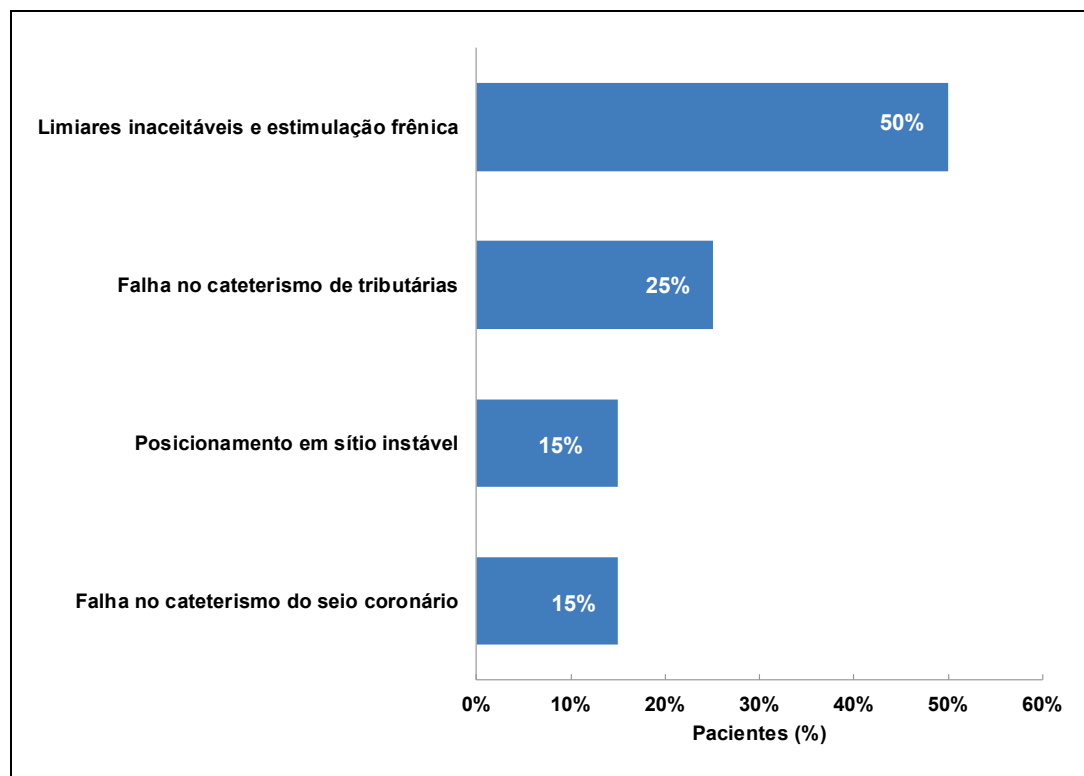
4.4 Desfechos Primários do Estudo

4.4.1 Sucesso do procedimento cirúrgico proposto

O implante de marca-passo foi realizado com sucesso e sem nenhuma intercorrência em todos os pacientes do grupo VD. No grupo VE, entretanto, dos 55 pacientes inicialmente alocados, o implante foi realizado com sucesso em apenas 35 (63,6%) pacientes, sendo necessária a mudança da estratégia cirúrgica em 20 (36,4%) pacientes (Figura 7).

A causa mais frequente de insucesso do implante do cabo-eletrodo em veias coronárias foi a estimulação indesejada do nervo frênico, nas regiões passíveis à estimulação da parede livre do ventrículo esquerdo. Este problema ocorreu em 10 pacientes, o que representou 50% das causas de insucesso para o implante em VE. Dificuldade para a canulação do seio coronário, impossibilidade de se acessar as veias coronárias e posicionamento considerado instável impediram o uso da estimulação ventricular esquerda nos demais casos de falha do uso do seio coronário (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Causas de insucesso no procedimento cirúrgico para implante do cabo-eletrodo ventricular esquerdo pelo seio coronário. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)



4.4.2 Segurança do procedimento cirúrgico

Foram observados dois casos de complicações intraoperatórias, relacionadas ao acesso venoso: um caso de pneumotórax e outro de hemotórax. Os casos eram pertencentes ao grupo VE e foram corrigidos pela drenagem torácica. Outro caso de complicação cirúrgica foi a dissecação do seio coronário, que não necessitou de correção cirúrgica, mas que justificou o abandono da estratégia de implante no VE e a necessidade de implante ventricular direito.

Complicações pós-operatórias foram detectadas apenas no grupo VE. A mais frequente foi a estimulação frênica, observada em 9 (25,7%) dos 35

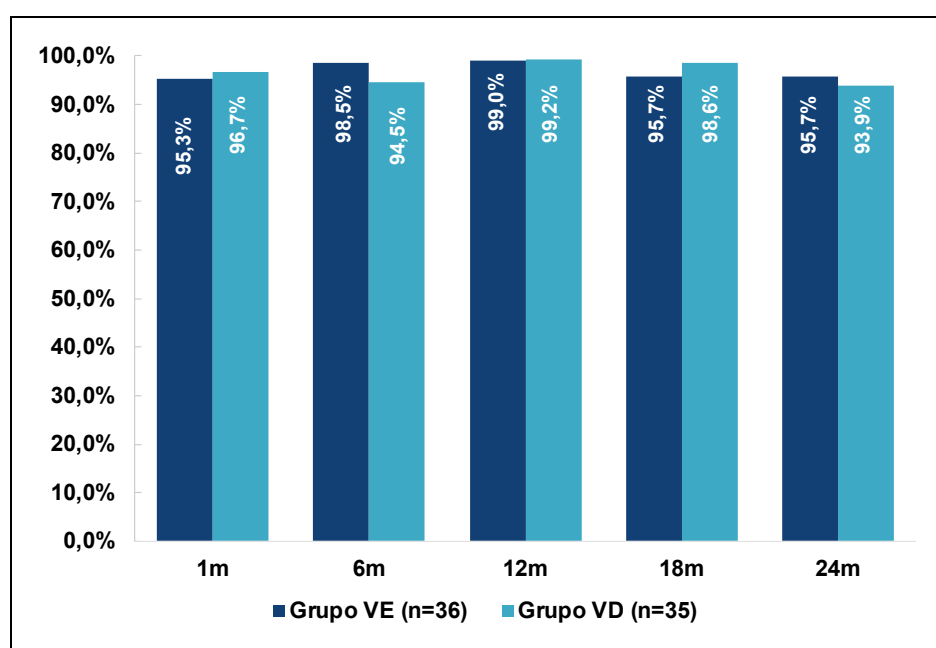
pacientes que permaneceram com o cabo-eletrodo no VE. Essa complicação foi passível de correção por reprogramação da energia de estimulação em 6 (17,1%) pacientes, com manutenção de margem de segurança adequada. Em 3 (8,6%) casos a margem de segurança foi considerada inadequada, tendo sido indicada a correção cirúrgica.

Durante o período de seguimento clínico, 4 (11,4%) dos 35 pacientes que permaneceram com o cabo-eletrodo no VE foram reoperados, sendo: um caso de fratura do cabo-eletrodo ventricular esquerdo (358 dias após o implante inicial) e três casos por estimulação frênica não passível de correção por reprogramação (42, 55 e 70 dias do procedimento inicial). Em todos os quatro casos o procedimento cirúrgico teve sucesso não tendo havido complicações. Houve, entretanto, a decisão da equipe cirúrgica de realizar o implante dos novos cabos-eletrodos no ventrículo direito, motivando o cruzamento (*crossover*) dos pacientes do grupo VE para o grupo VD.

4.4.3 Eficácia da estimulação cardíaca artificial

A taxa média de estimulação cardíaca artificial ventricular foi de $96,6 \pm 0,02\%$ e $96,8 \pm 0,02\%$, nos pacientes dos grupos VD e VE, respectivamente (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Percentual de estimulação ventricular durante as avaliações da fase de seguimento clínico. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)



Uma vez corrigidas as complicações já relatadas, as condições de estimulação e de sensibilidade foram consideradas adequadas em todas as fases do estudo para 100% dos pacientes do grupo VD e para 31 (88,6%), do grupo VE (Tabela 3). Dentre os quatro pacientes que apresentaram limiares de estimulação ventricular acima dos valores considerados adequados no estudo, dois casos ocorreram no momento intraoperatório (fase aguda); um paciente apresentou alteração do limiar de estimulação no 6º, 12º, 18º e 24º meses de seguimento clínico e o último, apresentou alteração no 18º e no 24º mês de seguimento clínico (Gráfico 3).

Tabela 3 - Eficácia da estimulação ventricular no período intraoperatório e durante as avaliações da fase de seguimento clínico. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)

	Limiares adequados < 2,5 V		Limiares inadequados ≥ 2,5 V		P
	Grupo VD (n= 36)	Grupo VE (n= 35)	Grupo VD (n= 36)	Grupo VE (n= 35)	
Intraoperatório	36 (100%)	32 (91,4%)	-	3 (8,6%)	0,238
1º mês de seguimento	36 (100%)	35 (100%)	-	-	-
6º mês de seguimento	36 (100%)	34 (97,1%)	-	1 (2,9%)	1,00
12º mês de seguimento	36 (100%)	33 (94,3%)	-	2 (5,7%)	0,492
18º mês de seguimento	36 (100%)	33 (94,3%)	-	2 (5,7%)	0,492
24º mês de seguimento	36 (100%)	33 (94,3%)	-	2 (5,7%)	0,492

4.4.3.1 Limiares de estimulação ventricular

O estudo do comportamento do limiar de estimulação ventricular foi realizado nos seis momentos definidos em todos os participantes (Gráfico 3). A análise da variância dos limiares de estimulação obtidos no momento do implante e nas avaliações de seguimento clínico mostrou comportamento semelhante para ambos os grupos de pacientes ($P=0,232$). O grupo VE, entretanto, apresentou valores significativamente maiores do que o grupo VD, em todos os momentos de avaliação ($P<0,001$). Independentemente do grupo analisado, entretanto, os valores médios estavam dentro da faixa considerada adequada neste estudo. Apenas quatro pacientes do grupo VE apresentaram limiares de estimulação acima de 2,5 V com 0,4 ms, sendo dois no momento intraoperatório e dois na fase de seguimento clínico.

Observou-se, ainda, alteração significativa do limiar de estimulação ao longo do tempo em ambos os grupos ($P=0,003$): em ambos os grupos de pacientes foi possível observar-se valores mais elevados no momento

intraoperatório ($P=0,002$) em comparação aos valores obtidos ao final do primeiro mês de seguimento. Não houve diferença significativa entre os valores obtidos no implante e aos 6 ($P=0,095$), 12 ($P=0,176$), 18 ($P=0,432$) e 24 ($P=0,422$) meses de acompanhamento.

4.4.3.2 Impedância dos cabos-eletrodos ventriculares

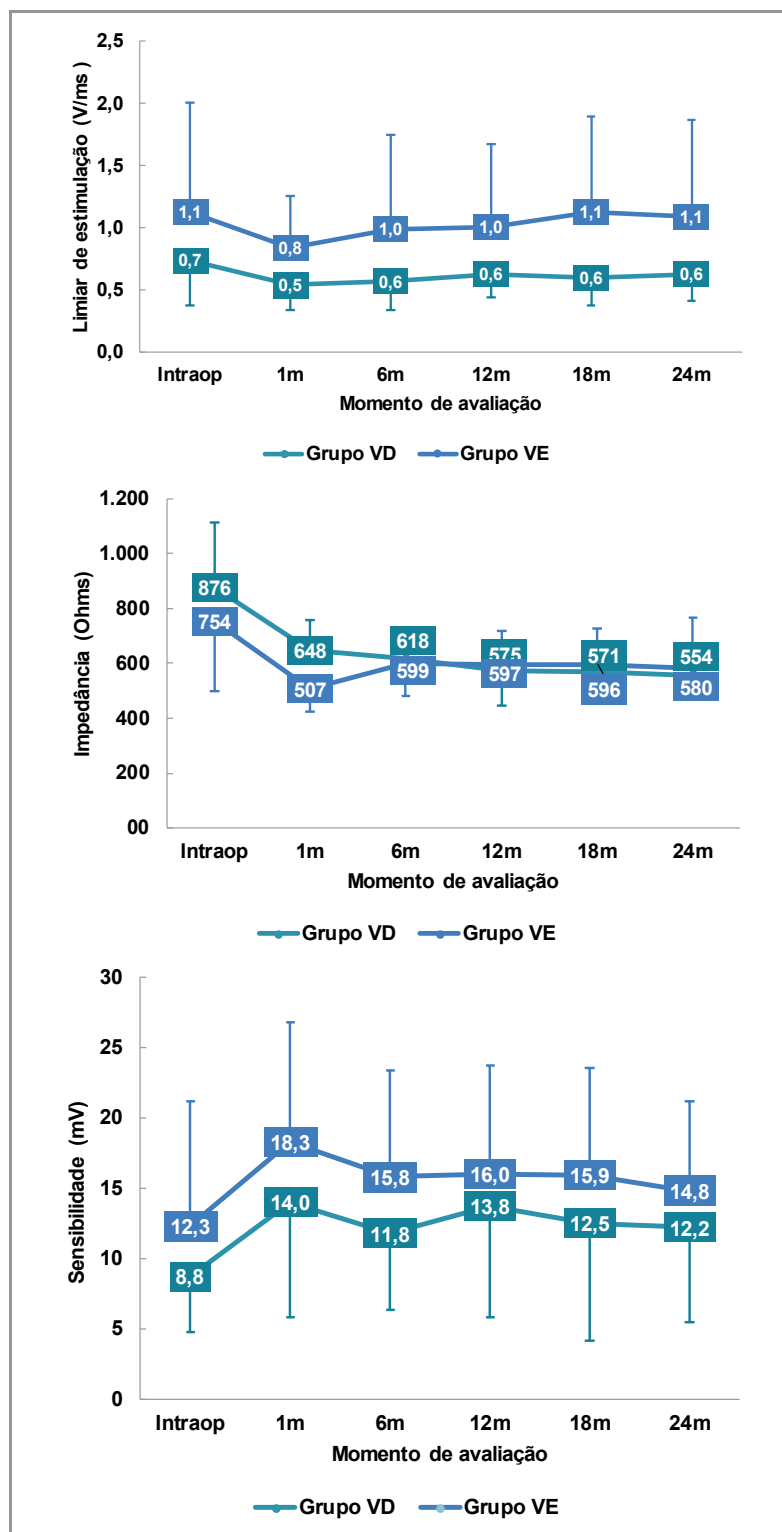
O estudo da impedância de estimulação foi realizado em 100% das avaliações realizadas no estudo. A análise da variância dos valores da impedância mostrou diferença significativa entre os grupos no que se refere às três primeiras avaliações realizadas, ou seja, no momento do implante, ao final do primeiro mês e aos seis meses de seguimento ($P<0,001$). Em ambos os grupos, após o implante do cabo-eletrodo, houve queda progressiva e significativa dos valores da impedância, que foi observada até seis meses de seguimento ($P<0,001$). Após os primeiros seis meses de observação os valores foram semelhantes entre os dois grupos, não se notando diferenças entre as médias observadas aos 12, 18 e 24 meses ($P=0,987$) ou no comportamento ao longo do tempo ($P=0,228$). Independentemente das variações observadas, os valores mínimos e máximos da impedância de estimulação se mantiveram dentro da faixa considerada adequada neste estudo, em ambos os grupos.

4.4.3.3 Sensibilidade dos cabos-eletrodos ventriculares

A sensibilidade ventricular não pode ser estudada em todas as avaliações realizadas, pela falta de ritmo de escape em alguns pacientes. Os valores puderam ser obtidos em 20 (28,2%) pacientes.

A análise da variância dos valores da sensibilidade da onda R obtidos no momento do implante e nas avaliações realizadas com 1, 6, 12, 18 e 24 meses de seguimento, mostrou comportamento semelhante para ambos os grupos de pacientes ($P=0,660$), não havendo, também, diferença entre as médias de ambos os grupos, nos diferentes momentos de avaliação ($P=0,276$). Observou-se, ainda, alteração significativa da sensibilidade ventricular ao longo do tempo em ambos os grupos ($P=0,026$): após o implante, houve aumento significativo dos valores da onda R que persistiu após 1 ($P=0,004$), 6 ($P=0,012$), 12 ($P=0,003$) e 18 meses ($P=0,029$). Independentemente das variações observadas nesse parâmetro e do grupo analisado, os valores mínimos da onda R sempre se mantiveram dentro da faixa considerada adequada neste estudo.

Gráfico 3 - Comportamento das medidas de sensibilidade, limiar de estimulação e impedância dos cabos-eletrodos ventriculares no período intraoperatório e durante as avaliações da fase de seguimento clínico. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)



Intraop: Intraoperatório

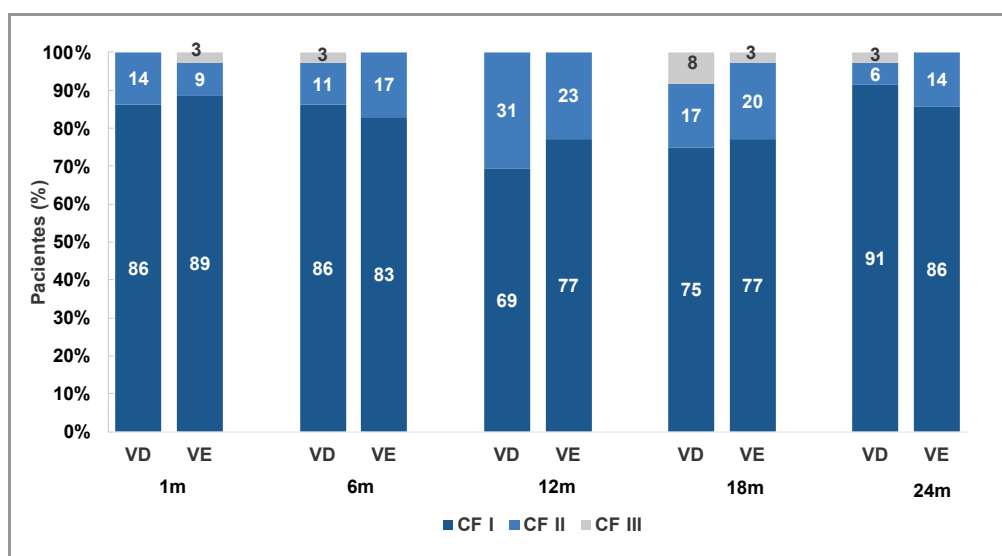
4.5 Desfechos Secundários do Estudo

4.5.1 Desfechos clínicos

Houve dois óbitos no estudo, ambos de pacientes do grupo VD. As causas declaradas foram infarto agudo do miocárdio, 13,2 meses após o implante e choque séptico por pneumonia, 20,9 meses após o implante.

Durante o período de seguimento do estudo, não houve hospitalizações por insuficiência cardíaca. Ao final do primeiro mês de observação, 100% dos pacientes do grupo VD e 97,1% dos do grupo VE estavam oligossintomáticos, em classe funcional I ou II. A análise do Gráfico 4 mostra que não houve diferença de comportamento entre os grupos em todo o período de seguimento. Poucos pacientes apresentaram sintomas aos pequenos esforços e foram classificados em CF III. Não houve casos classificados como CF IV.

Gráfico 4 - Comportamento da classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA) durante as avaliações da fase de seguimento clínico. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)



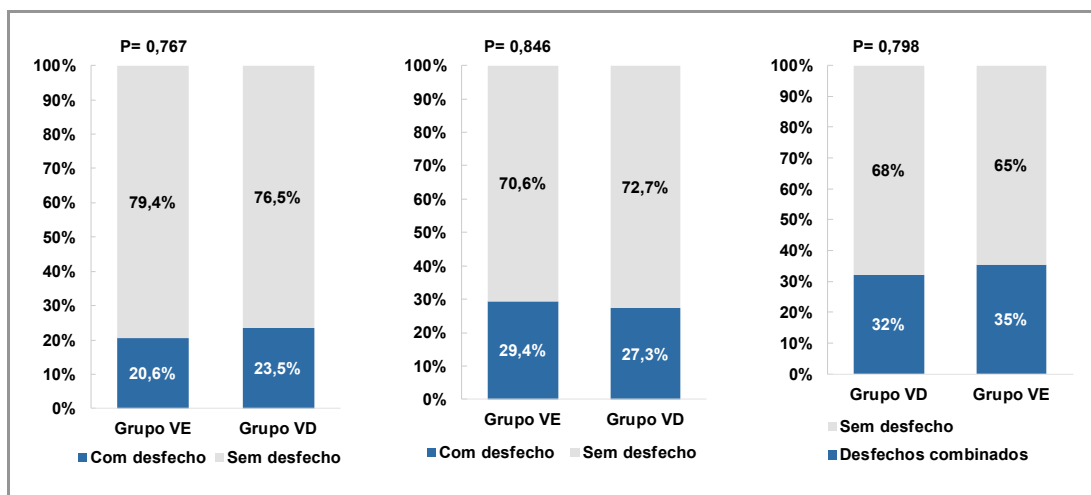
4.5.2 Desfechos ecocardiográficos

O estudo ecocardiográfico realizado nos momentos basal e aos 24 meses de seguimento, mostrou que houve remodelamento ventricular esquerdo e modificações da fração de ejeção ao longo do tempo em ambos os grupos. Mostrou ainda, a presença de diferenças na ativação eletromecânica dos ventrículos decorrentes da estimulação ventricular direita ou esquerda.

4.5.2.1 Remodelamento ventricular

A análise do Gráfico 5 permite observar-se que: a) o desfecho redução maior do que 10% na fração de ejeção do ventrículo esquerdo ocorreu em 23,5% dos pacientes do grupo VD e em 20,6% dos do grupo VE ($P=0,767$); b) o desfecho aumento do volume sistólico final maior do que 15% foi detectado em 27,3% dos indivíduos do grupo VD e em 29,4% dos do grupo VE ($P=0,846$) e que ambos os desfechos ocorreram ao mesmo tempo em 32,3% e em 35,3%, respectivamente para os grupos VD e VE ($P=0,798$).

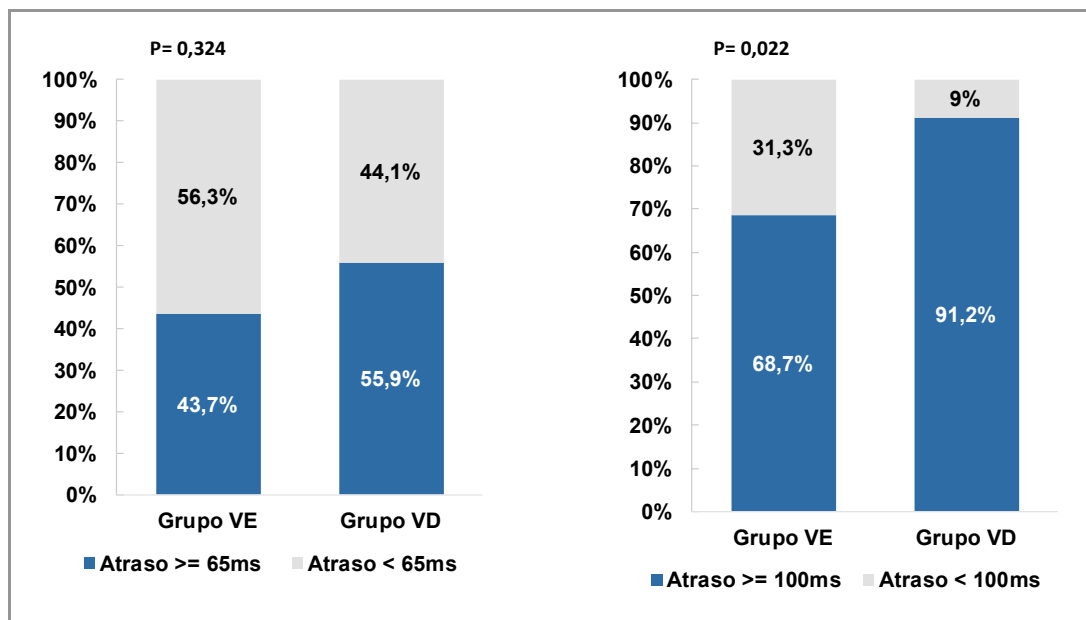
Gráfico 5 - Desfecho ecocardiográfico: alteração na fração de ejeção do VE e no volume sistólico final do VE, derivado da comparação entre o ecocardiograma basal e o exame realizado aos 24 meses de seguimento clínico. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)



4.5.2.2 Sincronismo ventricular

De acordo com os critérios definidos para o presente estudo, a análise feita pelo Doppler tecidual mostrou que 55,9% dos indivíduos do grupo VD e 43,7% dos do grupo VE apresentaram dissincronia intraventricular ventricular esquerda (P=0,324). Pelo mesmo método, foi detectado que 91,2% e 68,7% dos pacientes dos grupos VD e VE, respectivamente, apresentavam dissincronia interventricular (P=0,022) (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Dissincronia intra e interventricular detectada no ecocardiograma realizado aos 24 meses de seguimento clínico. InCor-HCFMUSP (2012 - 2016)



5 DISCUSSÃO

O presente estudo foi o primeiro projetado com a finalidade específica de comparar os efeitos clínicos e funcionais da estimulação ventricular esquerda aos da estimulação ventricular direita, em pacientes com bloqueios avançados da condução atrioventricular, assim como, de avaliar a viabilidade de se usar o acesso pelo seio coronário como alternativa segura para a estimulação artificial de pacientes dependentes desse tipo de terapia.

A motivação para a realização desse estudo encontra-se fundamentada nos seguintes aspectos: a) o tratamento do bloqueio atrioventricular avançado foi a primeira utilidade da estimulação cardíaca artificial e ainda hoje é a principal indicação para esse tipo de tratamento⁵⁻¹⁰; b) os primeiros implantes de marca-passo foram realizados no epicárdio do ventrículo esquerdo e só foram relegados a segundo plano pela facilidade do acesso transvenoso ao endocárdio do ventrículo direito^{6,7}; c) existem fortes evidências de que o implante de marca-passo no endocárdio do ventrículo direito está associado à disfunção ventricular esquerda pelo retardo a ativação dessa câmara cardíaca^{13-17,20,21,39}; d) alguns estudos sugerem que a estimulação ventricular esquerda é superior à ventricular direita, principalmente em crianças com bloqueio atrioventricular^{44,45}. Considerando-se esses aspectos, julgou-se importante avaliar se existiriam diferenças clínicas e funcionais para justificar a mudança da forma clássica de

estimulação ventricular pelo endocárdio do VD para o ventrículo esquerdo.

Da mesma forma, nas duas últimas décadas, foram desenvolvidas técnicas seguras e menos invasivas para o implante de cabos-eletrodos no epicárdio do ventrículo esquerdo pelo seio coronário ou por videotoracoscopia e, no endocárdio do ventrículo esquerdo pelos septos interatrial ou interventricular⁶⁶⁻⁶⁸. A técnica transvenosa pelo seio coronário é a que tem sido utilizada rotineiramente e conta hoje, inclusive, com cabos-eletrodos multipolares⁶⁹, que têm sido utilizados, especificamente, na terapia da ressincronização cardíaca. Considerou-se, portanto, fundamental, avaliar se existe viabilidade técnica para o uso rotineiro da estimulação ventricular esquerda pelo seio coronário em pacientes com bloqueios atrioventriculares, que, diferentemente da maioria dos indivíduos submetidos à terapia da ressincronização, são dependentes da estimulação cardíaca artificial.

5.1 Desfechos primários: resultados cirúrgicos

A despeito de que, no Brasil, os bloqueios atrioventriculares correspondam a aproximadamente 80% das indicações para a estimulação cardíaca artificial convencional^{1,4,10}, e do grande número de procedimentos realizados mensalmente em na instituição em que foi realizado o presente estudo, houve dificuldades para a inclusão de pacientes no presente estudo. Dentre elas, pode-se destacar a elevada faixa etária dessa população, que implicou em múltiplas comorbidades, dentre elas, a disfunção ventricular, a presença de neoplasias e disfunção renal, que representaram as principais causas de não cumprimento dos critérios de elegibilidade. Outro fator

limitante para a inclusão foi a urgência em se tratar a bradicardia, o que dificultou a realização de exames fundamentais para a seleção e inclusão dos pacientes no estudo.

A principal razão para que apenas 91 pacientes fossem incluídos, entretanto, foi a determinação de interrupção do estudo pelo comitê de monitoramento, pelos problemas relacionados à segurança do cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW* no presente estudo. Em mais de um terço dos indivíduos alocados para implante no VE, não foram obtidas condições consideradas seguras para a estimulação artificial de pacientes dependentes desse tipo de terapia. Dessa forma, após terem sido esgotadas as tentativas para o implante ventricular esquerdo pelo seio coronário, em 20 dos 55 pacientes inicialmente alocados para o grupo ventrículo esquerdo, a equipe cirúrgica optou por realizar o implante no VD. Apesar de, ao final da operação, esses 20 pacientes terem permanecido com o cabo-eletrodo implantado no VD, esses indivíduos foram excluídos da análise dos resultados de eficácia da estimulação, assim como, dos desfechos clínicos e ecocardiográficos. Quanto à análise da segurança, entretanto, os 36,4% de falha para se obter condições seguras para estimulação ventricular esquerda foram decisivos para se concluir que o cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW*, apesar de sua utilidade para pacientes submetidos a implante biventricular para a terapia da ressincronização cardíaca, não é uma opção adequada para a estimulação ventricular unifocal em pacientes dependentes de marca-passo.

O motivo mais frequente para a falha da estimulação ventricular esquerda nos pacientes do presente estudo foi a estimulação do nervo frênico. Embora essa complicação seja relatada em 2% a 37% em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave⁵⁵⁻⁵⁷, no presente estudo este problema ocorreu em 10 pacientes, o que representou a principal causa de insucesso para o implante em VE. Não obstante, 25,7% dos pacientes apresentaram estimulação frênica, no pós-operatório.

Essa expressiva diferença na taxa de ocorrência da estimulação indesejada do nervo frênico foi devida, acredita-se, pela menor superfície epicárdica da parede lateral do ventrículo esquerdo dos pacientes do presente estudo, que em sua maioria não apresenta disfunção ventricular esquerda, quando comparada à área epicárdica de pacientes com disfunção moderada ou grave. Por ser essa área muscular muito pequena, quando comparada à dos pacientes com cavidade ventricular esquerda aumentada pelo remodelamento da insuficiência cardíaca, as veias coronárias, que levam o cabo-eletrodo às regiões definidas como alvo para o implante ventricular esquerdo, ficam muito próximas do nervo frênico. A associação dessa condição à configuração unipolar do cabo-eletrodo utilizado no presente estudo, implicou na falta de alternativa para a correção da estimulação frênica que não fosse a redução da energia de estimulação. A redução da energia de estimulação, por sua vez, impediu que margem de segurança adequada para pacientes dependentes de estimulação cardíaca artificial fosse mantida. Estimulação indesejada do nervo frênico, entretanto, não foi a única causa de falha do procedimento, que ocorreu, também, por:

dificuldade para a canulação do seio coronário; impossibilidade de se acessar as veias coronárias e instabilidade do cabo-eletrodo no interior da veia coronária.

A alocação aleatória dos sujeitos do estudo com randomização do tipo 2:1 permitiu a formação de dois grupos homogêneos mesmo após a exclusão dos 20 pacientes em que ocorreu o insucesso do implante no ventrículo esquerdo. Apesar da interrupção precoce, os desfechos observados para a avaliação da segurança e da efetividade da estimulação ventricular foram suficientes para que conclusões robustas fossem obtidas.

A técnica operatória sofisticada para implante do cabo-eletrodo ventricular esquerdo pelo seio coronário motivou grandes diferenças na execução do procedimento cirúrgico entre os dois grupos. A diferença mais marcante foi observada no tempo para implante do cabo-eletrodo no ventrículo esquerdo, que foi seis vezes maior do que o gasto para implantar no ventrículo direito. Em função dessa demora, o tempo operatório total do grupo VE foi 60% maior do que no grupo VD. Foi observado, também, que a taxa de uso de anestesia geral foi maior no grupo VE, provavelmente porque a equipe cirúrgica já previa maior dificuldade para a operação desses pacientes. Outra diferença observada foi relacionada à via de acesso venosa utilizada para a introdução dos cabos-eletrodos: a taxa de utilização da veia cefálica foi 2,4 vezes maior no grupo VE.

A análise dos parâmetros de estimulação e de sensibilidade dos cabos-eletrodos ventriculares demonstrou que os valores do limiar de estimulação, da impedância de estimulação e da sensibilidade para os

complexos QRS apresentaram diferenças significativas do ponto de vista estatístico. À exceção de dois casos do grupo VE, entretanto, os valores obtidos, tanto para estimulação do VD quanto do VE, estavam dentro da faixa que se considera ideal para a estimulação ventricular segura.

Complicações intraoperatórias ocorreram, exclusivamente, em pacientes do grupo VE: hemotórax e pneumotórax. Essas complicações, contudo, são consequentes à obtenção da via de acesso e, provavelmente, aconteceram no grupo VE pelo acaso.

Embora a taxa de complicações pós-operatórias tenha sido expressivamente maior no grupo VE, a estimulação indesejada do nervo frênico foi a mais frequente delas, tendo ocorrido em nove dos 35 pacientes analisados nesse grupo. Destes, três casos necessitaram de correção cirúrgica pela impossibilidade de resolução do problema por reprogramação da energia. Um quarto paciente precisou ser reabordado cirurgicamente por fratura do condutor do cabo-eletrodo *Starfix*. Em todos os quatro casos que necessitaram de tratamento cirúrgico para as complicações da estimulação ventricular esquerda, a equipe médica optou por realizar implante de novo cabo-eletrodo no ventrículo direito, o que resultou em quatro casos de *crossover* no estudo.

Pelos critérios estabelecidos para análise do desfecho eficácia, as condições de estimulação e de sensibilidade foram consideradas adequadas em todas as avaliações realizadas para todos os pacientes do grupo VD. No grupo VE, entretanto, apenas 31 dos 35 pacientes estudados apresentaram condições adequadas de estimulação ventricular em todas as fases do

estudo. Em dois casos, os parâmetros não atenderam às condições estabelecidas como adequadas no estudo no momento intraoperatório, embora, para esses dois pacientes, tenha ocorrido melhora das condições no pós-operatório. Em outros dois casos, a falha em se atingir condições consideradas adequadas para a estimulação cardíaca artificial ocorreu a partir do sexto mês de seguimento, em um caso, e a partir do 18º mês, no outro.

5.2 Desfechos Secundários: Efeitos Clínicos e Ecocardiográficos

A interrupção precoce do estudo prejudicou a análise dos desfechos secundários, uma vez que o cálculo amostral havia definido que deveriam ser incluídos 282 sujeitos de pesquisa no estudo, 188 pacientes no grupo VE e 94 no grupo VD.

Embora o estudo não tenha sido projetado para avaliar mortalidade, os dois únicos óbitos ocorreram no grupo VD, com causas declaradas não relacionadas à estimulação cardíaca artificial.

Mesmo não havendo necessidade de re-hospitalização para tratamento de insuficiência cardíaca, foram observados quatro casos de evolução com insuficiência cardíaca grave, em classe funcional III da NYH. Destes, três foram no grupo VD e apenas um no grupo VE.

Houve remodelamento ventricular esquerdo e redução da fração de ejeção dessa câmara cardíaca quando se comparou o ecocardiograma realizado no momento basal com o obtido aos 24 meses de seguimento. Embora a taxa de pacientes com piora da fração de ejeção do ventrículo

esquerdo tenha sido maior dentre os pacientes do grupo VD (23,5% vs. 20,6%), o número de indivíduos incluídos no estudo não permitiu que a amostra tivesse poder para analisar esse desfecho. Por outro lado, a taxa de remodelamento ventricular foi discretamente maior entre pacientes do grupo VE (29,4% vs. 27,3%).

A análise da sincronia cardíaca mostrou que havia diferença importante entre o tempo de ativação das paredes do ventrículo esquerdo mais frequentemente em pacientes do grupo VD (55,9% vs. 43,8%). No mesmo sentido, pacientes do grupo VD apresentaram, mais frequentemente, retardo da ativação entre os ventrículos direito e esquerdo (91,2% vs. 68,8%). Apesar do pequeno número de pacientes avaliados, a diferença entre a taxa de ocorrência de dissincronia interventricular entre os grupos apresentou significância estatística ($P=0,022$).

5.3 Limitações do estudo

Embora o estudo tenha atingido seus objetivos primários, existem algumas limitações inevitáveis. A principal limitação se refere à interrupção precoce do estudo que não permitiu que o número amostral necessário para os desfechos clínicos e ecocardiográficos fosse alcançado. Além disso, foi incluído um número pequeno de indivíduos com fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 0,40 e 0,50 que, possivelmente, teriam maiores chances de sofrer os efeitos deletérios da estimulação do VD. Não obstante, os resultados de segurança e eficácia referem-se exclusivamente ao uso de cabos-eletrodos unipolares, os quais não representam mais o estado da arte

da estimulação de VE pelo seio coronário, visto que, nos últimos três anos, foram desenvolvidos cabos-eletrodos quadripolares que facilitam o posicionamento em um local de estimulação ideal, distante do nervo frênico^{69,70}.

Independentemente dos problemas metodológicos que ocorreram, foi possível observar que a sincronia interventricular se mostrou significativamente melhor nos pacientes estimulados pelo ventrículo esquerdo, abrindo perspectivas para que novos estudos, com cabos-eletrodos quadripolares, sejam conduzidos com vistas a prevenir os efeitos deletérios da estimulação ventricular convencional.

6 CONCLUSÕES

A utilização rotineira da estimulação ventricular esquerda exclusiva, em indivíduos dependentes de marca-passo com o uso do cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW* pelo seio coronário, mostrou-se impraticável pelas baixas taxa de sucesso, segurança e eficácia do procedimento.

A comparação dos efeitos clínicos e ecocardiográficos da estimulação ventricular esquerda, aos da ventricular direita, não foi possível pelo pequeno número de casos estudados, embora a sincronia interventricular tenha se mostrado significativamente melhor nos pacientes estimulados pelo ventrículo esquerdo.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

3737/11/155

PROJETO DE PESQUISA

Título: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DOS EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA UNIFOCAL EM PACIENTES COM BRADIARRITMIAS
Pesquisador Responsável: Roberto Costa **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Elizabeth Sartori Crevelari **CAAE:** 00610412.2.0000.0068
Co-autores: Dra. Kátia Regina da Silva, Prof. Dr. Martino Martinelli Filho, Prof. Dr. Wilson Mathias Júnior, Dr. Wagner Tamaki, Dr. Roberto Márcio de Oliveira Jr., Dra. Silvana Angelina D'Ório Nishioka, Dr. Irapuan Magalhães Penteado
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Instituição: HCFMUSP
Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 15036

Data da Relatoria: 25/04/2012

Apresentação do Projeto: A despeito da eficácia terapêutica comprovada da estimulação ventricular direita no tratamento das bradiarritmias, por promover a diminuição dos sintomas decorrentes do baixo fluxo sistêmico e cerebral, assim como a redução da mortalidade, estudos recentes têm demonstrado que a estimulação crônica do ventrículo direito pode causar alterações na sequência de ativação elétrica ventricular e provocar dissincronia ventricular eletromecânica, fenômeno que tem sido correlacionado à deterioração da função ventricular esquerda e ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca grave. O estudo proposto é um ensaio clínico clínico randomizado que tem por objetivo avaliar a segurança, a eficácia e os efeitos da estimulação ventricular esquerda, utilizando o cabo-eletrodo de fixação ativa Attain StarFix 4195, em comparação à estimulação ventricular direita em pacientes com indicação de marcapasso convencional, sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca.

Objetivo da Pesquisa: O objetivo primário da pesquisa inclui a avaliação do sucesso, segurança e eficácia dos procedimentos propostos; a avaliação do desenvolvimento de insuficiência cardíaca e de suas eventuais consequências por um período de 24 meses de seguimento; a avaliação ecocardiográfica da função ventricular esquerda dos pacientes, de forma evolutiva, pelo mesmo período de acompanhamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os riscos relacionados ao estudo são os riscos inerentes ao implante de marcapassos e de eletrodos transvenosos para estimulação cardíaca, que são atualmente procedimentos bem padronizados e de prática rotineira. No caso de implante de caboeletrodo no VE, será necessária a utilização de pequena quantidade de contraste iodado não iônico durante o procedimento cirúrgico. Os possíveis benefícios do estudo incluem a perspectiva de uma melhor evolução clínica para os pacientes submetidos ao implante de eletrodos no VE, em comparação com aqueles submetidos à terapêutica convencional. O estudo poderá ainda abrir novas perspectivas para o tratamento de pacientes portadores de bradiarritmias, submetidos ao implante de dispositivos de estimulação artificial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa é de grande relevância em sua área de investigação, podendo trazer informações importantes para a melhoria do tratamento das bradiarritmias, colaborando com a melhor compreensão dos desfechos clínicos e ecocardiográficos decorrentes da estimulação ventricular crônica em pacientes adultos. Os critérios de inclusão e exclusão de pacientes no protocolo estão bem definidos e justificados, sendo proposto um número de 500 pacientes por grupo de estudo, o qual deve ser suficiente para o adequada definição dos objetivos formulados.

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO
07/05/2012
Cecine

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 e 20 | cappelq@hcnet.usp.br

**Hospital das Clínicas da FMUSP**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O Termo de consentimento livre e esclarecido está bem elaborado, em linguagem clara e acessível aos pacientes. Contém todas as informações necessárias em relação às características do estudo e aos procedimentos propostos, bem como todas as garantias aos sujeitos da pesquisa.

Recomendações: Aprovação em seu formato atual.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: O projeto é de grande relevância em sua área de investigação, sendo justificada a sua aprovação sem nenhuma pendência.

Situação do Parecer: APROVADO

São Paulo, 03 de Maio de 2012

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Vice-Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº: APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº: APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo Clínico Randomizado para Avaliação da Segurança e dos Efeitos da Estimulação Ventricular Esquerda Unifocal em Pacientes com Bradiarritmias.
2. PESQUISADOR: Roberto Costa
 CARGO/FUNÇÃO: Médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 31455/SP
 UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração – Unidade de Estimulação Elétrica e Marcapasso
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- | | |
|---|--------------------------------------|
| RISCO MÍNIMO ☐ | RISCO MÉDIO ☐ |
| RISCO BAIXO ☒ | RISCO MAIOR ☐ |
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

- 1) Seu médico deve ter informado que você vai precisar de um marcapasso porque os batimentos do seu coração estão numa frequência muito lenta, o que deve estar lhe causando algum tipo de desconforto. Não se preocupe, os marcapassos são aparelhos muito utilizados no mundo inteiro e servem para auxiliar o coração a bater na frequência que o corpo necessita.
- 2) A cirurgia para colocar um marcapasso é muito segura. Na maioria dos pacientes o fio do aparelho entra por uma veia para chegar ao lado direito do coração, ficando posicionado numa região do coração chamada de ventrículo direito. Alguns anos atrás, quando o médico não conseguia colocar o fio do marcapasso no lado direito, era preciso fazer uma pequena abertura no peito, chamada toracotomia, para colocar o fio no lado esquerdo do coração, porque não existiam fios que pudessem entrar por uma veia para chegar até o lado esquerdo do coração.
- 3) Nos últimos anos, as empresas que fabricam esses aparelhos fizeram um novo fio que pode ser colocado no lado esquerdo do coração por uma veia. A maior vantagem disso é que algumas pesquisas começaram a mostrar que os pacientes que recebem os estímulos do aparelho no lado esquerdo do coração podem apresentar melhores resultados do que aqueles que receberam estímulos no lado direito do coração. Isso acontece, porque alguns pacientes que têm o fio do marcapasso no lado direito do coração podem apresentar insuficiência cardíaca (diminuição na força do coração), necessitando de tratamento com medicamentos e até mesmo trocar o tipo de marcapasso.
- 4) Desse modo, o motivo para a realização dessa pesquisa é que estamos propondo a utilização desse novo fio de marcapasso que será colocado no lado esquerdo do coração e, com isso, podermos comprovar o que é melhor, se é colocar o fio do lado direito ou do lado esquerdo do coração.
- 5) Para termos certeza, vamos precisar comparar as duas técnicas, ou seja, em alguns pacientes vamos colocar o fio do aparelho no lado direito do coração como é feito para a maioria dos pacientes, e para outros pacientes, vamos colocar o fio do aparelho no lado esquerdo do coração, utilizando esse novo fio de marcapasso.
- 6) Você será sorteado para receber o fio do lado direito ou do lado esquerdo do coração. Precisamos te explicar que o sorteio é necessário para conseguirmos formar os dois grupos de pacientes de maneira equilibrada.
- 7) Antes da cirurgia, todos os pacientes serão avaliados por um médico que os examinará e pedirá alguns exames de sangue, raios X, ecocardiograma (ultrassom do coração), para verificar se os pacientes já apresentam algum problema de saúde que poderia influenciar nos resultados da cirurgia. Você também irá responder um questionário com perguntas sobre a sua qualidade de vida.
- 8) Precisamos deixar bem claro, que sua cirurgia será igual a dos outros pacientes que não participam deste estudo. Os pacientes serão operados pela mesma equipe cirúrgica do InCor, o material usado para cirurgia será o mesmo (com exceção do fio do marcapasso) e os controles do marcapasso também serão os mesmos.

3

9) Para os pacientes que vão receber o fio do aparelho do lado esquerdo do coração, a única diferença é que o médico vai precisar aplicar uma pequena quantidade de contraste com iodo para enxergar melhor as veias do coração por onde o fio do marcapasso será colocado.

10) Você será acompanhado pelos pesquisadores em várias consultas após a cirurgia: 10 dias (quando você virá ao hospital para tirar os pontos cirúrgicos), 30 dias (quando você fará a primeira avaliação do marcapasso) e depois, com 6 meses, 12 meses, 18 meses e 24 meses. Durante cada consulta, vamos verificar como o seu aparelho está funcionando e como está a sua adaptação ao aparelho.

11) Após 6 meses da cirurgia você irá realizar um novo exame de sangue que permite saber se existe alguma alteração no seu coração. Você também fará um teste de caminhada que será realizado em um dos corredores do nosso hospital para avaliarmos o quanto você consegue caminhar durante o tempo de seis minutos. O questionário de qualidade de vida será novamente aplicado para avaliarmos se houve alguma mudança após o implante do marcapasso. Todas essas avaliações serão repetidas quando completar 24 meses, para podermos ter certeza dos resultados da sua operação.

12) O benefício da sua participação será a chance de identificarmos alguma alteração no funcionamento do seu coração que poderia ser causada pelos estímulos do marcapasso e que poderia passar despercebida durante algum tempo. Mas, somente no final do estudo poderemos concluir a presença desse benefício.

13) Se você apresentar algum tipo de alteração no local da cirurgia, cansaço físico, falta de ar ou tonturas fortes, deverá procurar o Pronto-Socorro do InCor e comunicar o pesquisador responsável para que possam ser tomadas as providências necessárias.

14) Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores, o Prof. Dr. Roberto Costa e a Dra. Elizabeth Sartori Crevelari podem ser encontrados na Unidade de Estimulação Elétrica e Marcapasso do Instituto do Coração (InCor) situada no seguinte endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 2º andar, sala 3, CEP: 05403-900, Telefone: (11) 2661-5284. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnnet.usp.br

15) Você poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo para o seu tratamento nessa Instituição. O seu nome não será divulgado em nenhum momento e você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados deste estudo. Os pesquisadores assumem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para este estudo.

16) Você não vai pagar nenhuma consulta médica ou exame e, também não vai receber nenhum dinheiro por estar participando do estudo. Em caso de qualquer problema de saúde que tenha sido causado pelos procedimentos deste estudo, você terá direito a tratamento médico na Instituição.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o projeto *“Estudo Clínico Randomizado para Avaliação da Segurança e dos Efeitos da Estimulação Ventricular Esquerda Unifocal em Pacientes com Bradiarritmias”*.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Eu discuti com o Dr. Roberto Costa sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

(Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Anexo C - Dados demográficos dos pacientes incluídos no estudo. InCor-HCFMUSP (2012 a 2016)

N	Gênero	Idade (início do estudo)	Data (início do estudo)	Raça declarada
1	F	85	15/06/12	Branca
2	M	70	26/06/12	Branca
3	M	67	06/07/12	Branca
4	M	67	25/07/12	Branca
5	F	65	25/07/12	Branca
6	F	56	26/07/12	Parda
7	M	41	30/07/12	Branca
8	M	79	31/07/12	Branca
9	F	66	10/08/12	Branca
10	F	75	17/08/12	Branca
11	F	58	21/09/12	Branca
12	F	51	15/10/12	Branca
13	M	70	26/10/12	Branca
14	M	74	31/10/12	Branca
15	F	68	07/11/12	Branca
16	F	68	07/11/12	Branca
17	M	81	21/11/12	Branca
18	F	82	22/11/12	Branca
19	F	59	27/11/12	Branca
20	M	65	07/12/12	Parda
21	M	61	12/12/12	Branca
22	F	61	17/12/12	Branca
23	F	66	13/12/12	Branca
24	F	54	04/01/13	Negra
25	F	52	04/01/13	Negra
26	M	69	08/01/13	Branca
27	M	71	10/01/13	Parda
28	M	70	11/01/13	Branca
29	F	61	24/01/13	Negra
30	F	64	06/02/13	Parda
31	F	76	07/02/13	Branca
32	M	74	15/02/13	Branca
33	F	64	18/02/13	Parda
34	F	66	22/02/13	Parda
35	F	44	25/02/13	Parda
36	F	60	27/02/13	Branca
37	F	63	05/03/13	Branca
38	M	64	06/03/13	Branca
39	M	78	06/03/13	Branca
40	F	63	19/03/13	Parda
41	M	68	25/03/13	Branca
42	M	83	22/03/13	Branca
43	F	68	26/03/13	Parda
44	M	56	26/03/13	Negra
45	M	24	04/04/13	Branca

continua

conclusão

N	Gênero	Idade (início do estudo)	Data (início do estudo)	Raça declarada
46	F	72	08/04/13	Parda
47	M	69	16/04/13	Parda
48	M	65	29/04/13	Parda
49	F	79	10/05/13	Branca
50	F	61	10/05/13	Branca
51	M	80	13/05/13	Branca
52	M	64	16/05/13	Branca
53	F	80	16/05/13	Branca
54	M	75	23/05/13	Branca
55	M	70	07/06/13	Parda
56	M	36	07/06/13	Branca
57	F	69	14/06/13	Branca
58	F	56	20/06/13	Parda
59	F	57	20/06/13	Parda
60	F	65	24/06/13	Branca
61	F	54	24/06/13	Parda
62	F	79	01/07/13	Branca
63	F	76	16/07/13	Branca
64	M	62	25/07/13	Branca
65	F	70	29/07/13	Branca
66	F	51	12/08/13	Parda
67	M	77	13/08/13	Branca
68	F	74	15/08/13	Branca
69	F	66	22/08/13	Branca
70	F	68	27/08/13	Branca
71	F	63	27/08/13	Branca
72	M	71	02/09/13	Branca
73	F	57	30/08/13	Parda
74	F	77	03/09/13	Negra
75	M	61	03/09/13	Branca
76	M	59	04/09/13	Parda
77	F	45	23/09/13	Branca
78	F	77	17/09/13	Negra
79	M	82	23/09/13	Branca
80	M	67	09/10/13	Branca
81	M	76	31/10/13	Branca
82	F	71	04/11/13	Branca
83	M	78	19/11/13	Branca
84	M	67	09/12/13	Branca
85	M	75	16/12/13	Branca
86	F	66	17/12/13	Branca
87	F	45	06/01/14	Branca
88	F	46	07/01/14	Branca
89	M	79	09/01/14	Branca
90	F	72	10/01/14	Branca
91	M	75	16/01/14	Branca

**Anexo D - Dados clínicos basais dos pacientes incluídos no estudo.
InCor-HCFMUSP (2012 a 2016)**

N	CF NYHA basal	Doença cardíac. estrutural	HAS	DAC	Valvopatia	Diabetes	Dislipidemia
1	I	Nenhuma	+	-	-	-	+
2	I	Nenhuma	+	-	-	-	-
3	II	Nenhuma	-	-	-	-	-
4	III	Nenhuma	+	-	-	-	-
5	II	Nenhuma	+	-	-	-	+
6	II	Cardiopatía hipertrófica	+	-	-	+	+
7	II	Cardiopatía chagásica	+	-	-	-	-
8	II	Nenhuma	+	-	-	+	-
9	I	Nenhuma	+	-	-	-	+
10	II	Cardiopatía chagásica	-	-	-	-	-
11	III	Nenhuma	+	-	-	-	-
12	III	Cardiopatía chagásica	-	-	-	-	+
13	III	Nenhuma	+	-	-	+	-
14	III	Cardiopatía isquêmica	+	+	-	-	+
15	III	Nenhuma	+	-	-	-	+
16	III	Nenhuma	+	-	-	-	+
17	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
18	I	Nenhuma	+	-	-	+	-
19	II	Nenhuma	-	-	-	+	-
20	II	Cardiopatía chagásica	+	-	-	-	-
21	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
22	IV	Nenhuma	-	-	+	-	-
23	II	Cardiopatía chagásica	+	-	-	-	+
24	I	Cardiopatía chagásica	+	-	-	-	-
25	I	Nenhuma	+	-	-	-	-
26	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
27	II	Cardiopatía isquêmica	+	-	-	-	-
28	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
29	I	Nenhuma	+	-	-	+	-
30	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
31	II	Nenhuma	-	-	-	+	-
32	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
33	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
34	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
35	I	Nenhuma	+	-	-	-	-
36	III	Nenhuma	+	-	-	-	+
37	I	Nenhuma	+	+	-	+	+
38	I	Nenhuma	+	-	-	-	-

continua

continuação

N	CF NYHA basal	Doença cardíac. estrutural	HAS	DAC	Valvopatia	Diabetes	Dislipidemia
39	I	Nenhuma	+	-	-	-	-
40	IV	Nenhuma	+	-	-	+	-
41	II	Cardiopatia chagásica	+	-	-	+	+
42	II	Nenhuma	+	-	-	-	+
43	I	Cardiopatia isquêmica	+	+	-	-	-
44	I	Nenhuma	+	-	-	+	+
45	I	Nenhuma	-	-	-	-	-
46	II	Nenhuma	+	+	-	-	+
47	I	Nenhuma	-	-	-	-	-
48	I	Nenhuma	-	-	-	-	-
49	I	Nenhuma	-	-	-	-	-
50	II	Nenhuma	+	-	-	+	-
51	II	Cardiopatia isquêmica	+	+	-	-	-
52	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
53	II	Nenhuma	+	+	-	+	+
54	II	Nenhuma	+	+	-	+	+
55	III	Nenhuma	+	-	-	+	+
56	I	Cardiopatia chagásica	-	-	-	-	-
57	III	Nenhuma	+	-	-	+	-
58	III	Nenhuma	+	-	-	+	-
59	I	Nenhuma	+	-	-	-	-
60	II	Nenhuma	+	-	-	+	-
61	II	Cardiopatia chagásica	+	-	-	-	-
62	II	Nenhuma	-	-	-	-	-
63	III	Nenhuma	+	-	-	+	-
64	I	Cardiopatia chagásica	+	-	-	+	-
65	I	Cardiopatia chagásica	+	-	-	+	-
66	II	Cardiopatia chagásica	+	-	-	-	+
67	I	Nenhuma	+	-	-	+	-
68	III	Nenhuma	+	-	-	-	-
69	III	Nenhuma	-	-	-	-	-
70	II	Nenhuma	+	-	-	+	+
71	III	Cardiopatia chagásica	+	-	-	-	-
72	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
73	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
74	II	Nenhuma	+	-	-	-	+
75	I	Nenhuma	+	-	-	+	+
76	II	Cardiopatia chagásica	+	-	-	-	-
77	II	Nenhuma	+	-	-	-	-

continua

conclusão

N	CF NYHA basal	Doença cardíac. estrutural	HAS	DAC	Valvopatia	Diabetes	Dislipidemia
78	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
79	II	Cardiopatía isquêmica	+	+	-	-	+
80	I	Nenhuma	+	-	-	-	-
81	I	Nenhuma	+	-	-	+	+
82	I	Cardiopatía isquêmica	+	+	-	+	+
83	III	Cardiopatía isquêmica	+	+	-	+	+
84	III	Nenhuma	+	-	-	-	+
85	II	Cardiopatía chagásica	+	-	-	-	-
86	II	Nenhuma	-	-	+	-	-
87	II	Nenhuma	+	-	-	+	-
88	II	Nenhuma	+	-	-	-	-
89	I	Nenhuma	+	-	-	-	-
90	II	Nenhuma	-	-	-	-	-
91	I	Nenhuma	+	-	-	+	-

(+) = presença; (-) = ausência.

Anexo E - Exames laboratoriais basais. InCor-HCFMUSP (2012 a 2016)

N	Hemogl	Hemat	Plaq	Ureia	Creat	BNP	TNF alfa	IL6
1	10,8	34,0	179000	57,0	1,7	161	23	4,6
2	16,0	50,0	254000	38,0	1,2	24	23	8
3	13,4	37,9	188000	44,0	1,2	32	23	9,6
4	17,0	53,0	216000	50,0	1,2	2	23	25,6
5	15,2	44,0	400000	31,0	1,0	3	23	6,8
6	16,0	49,0	154000	60,0	1,4	101	23	17
7	16,3	50,0	179000	48,0	0,8	8	23	1,6
8	15,1	45,0	109000	40,0	0,8	255	23	26,2
9	14,7	45,0	164000	33,0	0,8	0	57,6	3,8
10	12,7	38,0	171000	64,0	0,8	377	23	26,6
11	12,1	37,0	230000	35,0	0,9	2	23	1,6
12	12,8	40,0	251000	31,0	0,9	21	23	3,1
13	13,5	41,0	230000		1,0	78	23	7,4
14	17,5	51,0	181000	39,0	1,4	84	23	7
15	14,5	45,0	249000	38,0	1,1	32	194,6	8,8
16	13,7	42,0	298000	20,0	0,8	204	51,6	6,4
17	17,0	51,0	178000	89,0	1,5	3	23	6,8
18	14,8	45,0	414000	50,0	1,5	65	49,2	8,6
19	14,2	42,0	188000	38,0	1,0	38	23	20,2
20	15,0	45,0	196000	53,0	1,4	149	1589	28,2
21	17,0	51,0	265000	45,0	1,1	11	23	85,6
22	10,2	32,0	236000	39,0	1,2	53	23	3,6
23	13,6	40,0	195000	40,0	1,0	60	23	12,2
24	13,5	40,0	220000	31,0	0,9	69	23	1,6
25	12,8	39,0	449000	11,0	0,9	45	23	15,8
26	16,3	51,0	244000	43,0	1,0	17	23	1,6
27	12,4	41,0	127000	90,0	2,4	332	23	20,8
28	16,6	51,0	155000	50,0	1,5	696	23	5,6
29	15,7	50,0	173000	52,0	1,3	30	23	1,6
30	16,3	53,0	243000	64,0	1,2	86	48,2	9,7
31	13,5	41,0	182000	24,0	1,1	198	23	1,6
32	17,3	52,0	223000	49,0	1,2	104	23	6
33	13,8	42,0	287000	58,0	1,0	2	23	10,2
34	15,9	46,0	273000	35,0	0,9	43	23	3,8
35	14,4	42,0	357000	37,0	1,0	2	23	1,6
36	14,5	42,0	239000	35,0	0,9	36	93,2	3,8
37	15,7	47,0	339000	29,0	0,8	197	23	10,2
38	15,2	45,0	238000	42,0	1,4	12	23	15
39	13,5	40,0	176000	51,0	1,2	31	23	3,6
40	13,0	37,0	228000	44,0	1,0	45	23	14,6
41	15,1	48,0	193000	30,0	1,4	11	51,6	6,6
42	13,3	42,0	195000	81,0	1,4	58	23	8
43	14,7	45,0	131000	26,0	0,7	38	23	15,8
44	16,2	51,0	183000	29,0	0,9	32	23	5,2
45	14,9	44,0	281000	23,0	1,0	22	23	3,2
46	13,6	42,0	263000	31,0	1,4	120	29,6	1,6
47	14,8	45,0	132000	45,0	1,1	116	23	1,6

continua

conclusão

N	Hemogl	Hemat	Plaq	Ureia	Creat	BNP	TNF alfa	IL6
48	14,9	44,0	236000	54,0	1,3	80	23	62,1
49	15,1	44,0	284000	45,0	1,0	133	23	12,8
50	14,7	45,0	257000	45,0	1,0	33	23	50
51	15,0	46,0	175000	40,0	1,1	162	23	6,2
52	16,2	48,0	257000	23,0	1,1	2	23	6,9
53	11,1	34,0	172000	38,0	1,7	346	47	74
54	14,5	44,0	185000	73,0	1,5	14	23	5,3
55	14,9	47,0	239000	61,0	1,3	294	23	5,8
56	16,1	47,0	251000	40,0	1,0	14	23	1,6
57	14,5	43,0	223000	31,0	0,7	21	23	8
58	13,3	41,0	253000	41,0	0,9	112	8,7	23
59	12,5	37,0	217000	39,0	0,8	52	23	26
60	14,9	45,0	229000	37,0	0,7	8	23	5,2
61	15,2	46,0	224000	26,0	0,9	27	23	3,8
62	15,0	42,0	191000	23,0	0,8	14	23	1,6
63	13,3	41,0	350000	112,0	1,2	96	23	1,6
64	15,5	47,0	268000	48,0	1,1	48	23	5,6
65	12,4	38,0	267000	42,0	1,1	24	23	1,6
66	13,6	42,0	196000	22,0	1,0	19	23	4
67	14,6	44,0	196000	52,0	1,1	79	23	1,6
68	14,0	43,0	317000	42,0	1,1	35	23	8,8
69	13,8	42,0	281000	33,0	0,8	49	23	5,9
70	15,0	47,0	195000	43,0	0,6	95	23	8,6
71	14,8	43,0	212000	49,0	1,1	79	23	4,5
72	15,4	46,0	407000	70,0	1,2	29	23	33,6
73	15,7	46,0	287000	59,0	0,8	14	23	6
74	14,7	43,0	222000	36,0	0,9	10	23	8,2
75	17,7	52,0	225000	55,0	1,2	23	23	1,6
76	12,0	37,0	217000	57,0	1,2	89	23	9,4
77	14,7	43,0	194000	53,0	1,6	84	23	4
78	12,8	38,0	196000	49,0	1,0	10	23	1,6
79	16,0	49,0	239000	36,0	1,2	18	23	1,6
80	16,5	49,0	296000	34,0	1,0	30	23	1,6
81	15,8	49,0	186000	50,0	1,2	154	23	1,6
82	15,1	46,0	245000	56,0	0,9	2	23	1,6
83	11,4	36,0	218000	130,0	2,6	179	23	3,3
84	15,1	46,0	192000	38,0	1,0	24	23	6,8
85	13,4	43,0	239000	78,0	1,7	47	23	1,6
86	12,1	37,0	141000	34,0	0,7	100	23	1,6
87	17,6	52,0	194000	25,0	0,7	9	23	1,6
88	14,5	43,0	265000	33,0	0,8	46	23	1,6
89	15,2	44,0	163000	30,0	0,6	14	23	1,6
90	14,1	44,0	257000	35,0	1,0	86	23	14
91	16,3	49,0	274000	41,0	0,6	16	23	1,6

Anexo F - Dados do procedimento cirúrgico realizado nos pacientes incluídos no estudo: sucesso do procedimento e complicações intraoperatórias. InCor-HCFMUSP (2012 a 2016)

N	Randomização	Tipo MP	Implante eletrodo ventricular (min)	Duração total do procedimento (min)	Resultado do procedimento	Resultado	MP final	Motivo insucesso	Complicações intraop
1	VE	AV	28	110	1	sucesso	VE	-	-
2	VD	AV	12	69	2	sucesso	VD	-	-
3	VE	AV	35	83	3	sucesso	VE	-	-
4	VE	AV	119	167	4	sucesso	VE	-	-
5	VD	AV	6	45	5	sucesso	VD	-	-
6	VD	AV	7	54	6	sucesso	VD	-	-
7	VD	AV	3	60	7	sucesso	VD	-	-
8	VE	AV	42	80	8	sucesso	VE	-	-
9	VE	AV	39	145	9	sucesso	VE	-	-
10	VE	AV	61	156	10	sucesso	VE	-	-
11	VD	AV	4	58	11	sucesso	VD	-	-
12	VE	AV	47	100	12	insucesso	VD	limiaries inaceitáveis e estimulação diafragmática	-
13	VE	AV	83	112	13	insucesso	VD	falha cateterismo de tributárias	-
14	VD	AV	3	38	14	sucesso	VD	-	-
15	VE	AV	60	156	15	sucesso	VE	-	dissecção SC
16	VD	AV	3	57	16	sucesso	VD	-	-
17	VE	AV	103	125	17	insucesso	VD	limiaries inaceitáveis e estimulação diafragmática	-
18	VE	AV	45	131	18	sucesso	VE	-	-
19	VD	AV	11	63	19	sucesso	VD	-	-
20	VE	AV	30	72	20	sucesso	VE	-	-
21	VD	AV	2	68	21	sucesso	VD	-	-
22	VD	V	2	34	22	sucesso	VD	-	-
23	VD	AV	7	61	23	sucesso	VD	-	-
24	VE	AV	29	82	24	sucesso	VE	-	-
25	VD	AV	4	39	25	sucesso	VD	-	-
26	VD	AV	5	56	26	sucesso	VD	-	-
27	VD	AV	6	46	27	sucesso	VD	-	-
28	VD	AV	6	67	28	sucesso	VD	-	-
29	VD	AV	4	86	29	sucesso	VD	-	-
30	VD	AV	3	58	30	sucesso	VD	-	-
31	VE	AV	58	102	31	insucesso	VD	limiaries inaceitáveis e estimulação diafragmática	-
32	VD	AV	4	50	32	sucesso	VD	-	-

continua

continuação

N	Randomização	Tipo MP	Implante eletrodo ventricular (min)	Duração total do procedimento (min)	Resultado do procedimento	Resultado	MP final	Motivo insucesso	Complicações intraop
33	VD	AV	5	80	33	sucesso	VD	-	-
34	VE	AV	53	86	34	insucesso	VD	limiares inaceitáveis e estimulação diafragmática	-
35	VE	AV	58	88	35	insucesso	VD	limiares inaceitáveis e estimulação diafragmática	-
36	VD	AV	4	61	36	sucesso	VD	-	-
37	VE	AV	54	106	37	insucesso	VD	falha cateterismo de tributárias	-
38	VD	AV	4	65	38	sucesso	VD	-	-
39	VD	AV	6	59	39	sucesso	VD	-	-
40	VD	AV	13	96	40	sucesso	VD	-	-
41	VE	AV	26	73	41	sucesso	VE	-	-
42	VD	AV	10	90	42	sucesso	VD	-	-
43	VE	AV	59	98	43	sucesso	VE	-	-
44	VD	AV	3	85	44	sucesso	VD	-	-
45	VD	AV	15	105	45	sucesso	VD	-	-
46	VE	AV	8	77	46	sucesso	VE	-	-
47	VE	AV	34	98	47	sucesso	VE	-	pneumotorax
48	VE	AV	26	93	48	sucesso	VE	-	-
49	VD	AV	2	71	49	sucesso	VD	-	-
50	VD	AV	10	78	50	sucesso	VD	-	-
51	VD	AV	10	57	51	sucesso	VD	-	-
52	VE	AV	48	95	52	insucesso	VD	limiares inaceitáveis e estimulação diafragmática	-
53	VD	AV	7	41	53	sucesso	VD	-	-
54	VE	AV	39	94	54	sucesso	VE	-	-
55	VD	AV	15	92	55	sucesso	VD	-	-
56	VD	AV	3	80	56	sucesso	VD	-	-
57	VE	AV	69	125	57	insucesso	VD	falha cateterismo de tributárias	-
58	VE	AV	60	103	58	sucesso	VE	-	-
59	VD	AV	6	113	59	sucesso	VD	-	-
60	VE	AV	28	64	60	insucesso	VD	falha cateterismo SC	-
61	VE	AV	38	100	61	sucesso	VE	-	-
62	VE	AV	60	140	62	sucesso	VE	-	hemotorax
63	VE	AV	23	92	63	sucesso	VE	-	-

continua

conclusão

N	Randomização	Tipo MP	Implante eletrodo ventricular (min)	Duração total do procedimento (min)	Resultado do procedimento	Resultado	MP final	Motivo insucesso	Complicações intraop
64	VE	AV	52	106	64	insucesso	VD	falha cateterismo de tributárias	-
65	VE	AV	30	85	65	insucesso	VD	limiares inaceitáveis e estimulação diafragmática	-
66	VE	AV	28	92	66	sucesso	VE	-	-
67	VE	AV	20	89	67	sucesso	VE	-	-
68	VE	AV	49	105	68	sucesso	VE	-	-
69	VE	AV	38	99	69	sucesso	VE	-	-
70	VE	AV	76	125	70	insucesso	VD	limiares inaceitáveis e estimulação diafragmática	-
71	VE	AV	48	94	71	sucesso	VE	-	-
72	VE	AV	82	126	72	insucesso	VD	posição instável	-
73	VE	AV	45	81	73	insucesso	VD	posição instável	-
74	VD	AV	8	89	74	sucesso	VD	-	-
75	VE	AV	25	108	75	sucesso	VE	-	-
76	VE	AV	53	125	76	sucesso	VE	-	-
77	VE	AV	73	123	77	insucesso	VD	limiares inaceitáveis e estimulação diafragmática	-
78	VE	AV	30	90	78	sucesso	VE	-	-
79	VD	AV	8	66	79	sucesso	VD	-	-
80	VE	AV	15	97	80	sucesso	VE	-	-
81	VE	AV	30	98	81	sucesso	VE	-	-
82	VE	AV	45	99	82	insucesso	VD	limiares inaceitáveis e estimulação diafragmática	-
83	VD	AV	8	70	83	sucesso	VD	-	-
84	VE	AV	37	105	84	sucesso	VE	-	-
85	VE	V	16	45	85	sucesso	VE	-	-
86	VE	V	30	79	86	sucesso	VE	-	-
87	VE	AV	20	80	87	sucesso	VE	-	-
88	VE	AV	23	75	88	insucesso	VD	falha cateterismo SC	-
89	VE	AV	48	158	89	sucesso	VE	-	-
90	VE	AV	48	92	90	insucesso	VD	falha cateterismo de tributárias	-
91	VE	AV	22	68	91	insucesso	VD	falha cateterismo SC	-

Anexo G - Eficácia da estimulação ventricular, mensurada pelo limiar de estimulação ventricular ao longo do estudo. InCor-HCFMUSP (2012 a 2016)

N	Grupo	Crossover	Limiares (intraop)	Limiares (1m)	Limiares (6m)	Limiares (12m)	Limiares (18m)	Limiares (24m)
1	VE	-	1,2	1,0	2,3	2,5	3,0	2,8
2	VD	-	0,7	0,8	1,0	1,0	1,0	0,8
3	VE	-	0,3	0,3	0,5	0,8	1,0	1,0
4	VE	-	0,7	0,5	1,5	1,8	1,5	1,8
5	VD	-	0,7	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
6	VD	-	0,6	0,5	0,8	0,5	0,5	1,0
7	VD	-	0,3	0,3	0,3	0,5	0,5	0,5
8	VE	-	0,5	0,5	0,8	1,0	1,3	0,8
9	VE	-	3,3	0,8	0,5	0,8	0,8	0,5
10	VE	-	0,8	0,8	0,8	0,8	0,5	0,5
11	VD	-	0,7	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8
14	VD	-	0,9	0,5	0,3	0,8	0,8	0,5
15	VE	-	1,8	1,5	0,5	0,5	0,7	0,5
16	VD	-	1,6	0,8	0,5	0,4	0,8	0,8
18	VE	-	0,8	0,5	0,5	0,5	0,8	0,8
19	VD	-	0,7	0,3	0,5	0,5	0,3	0,5
20	VE	-	1,1	0,5	0,5	0,8	1,3	0,8
21	VD	-	0,2	0,3	0,5	0,5	0,3	0,3
22	VD	-	1,5	0,5	0,8	0,8	0,8	1,0
23	VD	-	0,5	0,3	0,5	0,8	0,8	0,5
24	VE	-	3,6	2,3	4,0	3,0	4,0	3,3
25	VD	-	0,8	0,3	0,3	0,8	0,8	0,8
26	VD	-	1,6	0,8	0,8	0,8	1,0	óbito
27	VD	-	1,0	0,5	0,3	0,8	0,5	0,5
28	VD	-	0,9	0,8	0,5	0,5	0,5	0,3
29	VD	-	0,3	0,5	0,8		0,5	0,5
30	VD	-	0,8	0,8	0,8	0,8	0,5	1,0
32	VD	-	0,8	0,5	0,5	0,8	0,5	0,5
33	VD	-	0,7	0,3	0,5	0,5	0,3	0,8
36	VD	-	0,8	0,5	0,8	0,8	1,0	0,8
38	VD	-	0,4	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
39	VD	-	0,8	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
40	VD	-	1,0	0,7	0,8	0,6	0,6	0,6
41	VE	-	1,3	0,8	1,0	0,8	1,0	0,8
42	VD	-	0,4	0,3	0,5	0,8	0,5	0,8
43	VE	fratura do eletrodo	0,2	0,8	0,8	fratura do eletrodo	0,8	0,5
44	VD	-	1,8	0,5	0,8	0,5	0,5	0,5
45	VD	-	0,8	1,0	1,3	1,0	1,3	0,8
46	VE	-	0,7	0,8	1,0	0,5	1,0	0,8
47	VE	-	1,5	1,0	2,3	2,3	1,8	2,3

continua

conclusão

N	Grupo	Crossover	Limiares (intraop)	Limiares (1m)	Limiares (6m)	Limiares (12m)	Limiares (18m)	Limiares (24m)
48	VE	-	0,4	0,8	1,0	0,5	0,5	0,8
49	VD	-	0,4	0,5	0,5	0,8	0,5	0,8
50	VD	-	0,3	0,5	0,8	0,5	0,8	0,8
51	VD	-	0,3	0,5	0,3	1,3	0,8	1,3
53	VD	-	1,4	0,5	0,5	0,8	0,5	óbito
54	VE	-	0,3	0,5	0,8	0,5	0,5	0,5
55	VD	-	0,6	0,5	0,5	0,3	0,5	0,3
56	VD	-	0,3	0,3	0,5	0,3	0,8	0,8
58	VE	-	2,2	0,5	0,5	0,3	0,5	0,5
59	VD	-	0,8	1,0	0,5	0,5	2,0	0,5
61	VE	-	1,2	1,3	2,0	0,8	1,0	1,0
62	VE	-	0,5	0,5	1,0	1,3	1,8	2,0
63	VE	-	0,5	0,8	1,0	0,3	1,3	0,5
66	VE	-	2,3	1,0	1,0	0,5	0,5	0,5
67	VE	-	0,8	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3
68	VE	-	2,3	0,5	0,5	0,8	0,8	0,8
69	VE	-	2,5	1,3	0,5	0,8	0,5	0,5
71	VE	-	0,9	0,8	0,5	0,3	0,5	0,5
74	VD	-	0,9	0,5	0,3	0,3	0,5	0,3
75	VE	-	0,6	0,5	0,8	0,3	0,5	0,5
76	VE	Limiares inaceitáveis	0,3	0,8	0,3	0,3	0,5	0,3
78	VE	-	0,3	0,5	0,8	0,8	0,5	0,3
79	VD	-	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8	0,5
80	VE	-	0,3	0,5	1,0	1,8	2,0	2,3
81	VE	-	0,7	1,5	2,0	0,3	0,5	0,5
83	VD	-	0,8	0,8	0,3	0,5	0,5	0,3
84	VE	Limiares inaceitáveis	0,3	1,0	0,5	0,8	0,8	1,0
85	VE	-	1,0	1,0	0,5	1,0	1,3	1,3
86	VE	-	1,0	1,0	0,8	0,8	0,8	0,5
87	VE	Limiares inaceitáveis	1,5	0,5	0,5	0,5	1,0	0,8
89	VE	-	0,3	1,3	1,0	0,5	0,9	0,8

Anexo H - Desfechos secundários do estudo: evolução clínica. InCor-HCFMUSP (2012 a 2016)

N	Grupo	Óbito	CF NYHA (1m)	CF NYHA (6m)	CF NYHA (12m)	CF NYHA (18m)	CF NYHA (24m)
1	VE	-	II	II	II	III	II
2	VD	-	I	I	I	I	I
3	VE	-	I	I	I	I	I
4	VE	-	II	I	II	II	I
5	VD	-	I	I	I	I	I
6	VD	-	I	I	I	II	I
7	VD	-	I	I	I	I	I
8	VE	-	I	I	I	I	II
9	VE	-	I	I	I	I	I
10	VE	-	I	I	I	I	I
11	VD	-	II	I	I	I	I
14	VD	-	II	I	II	II	III
15	VE	-	I	I	I	I	I
16	VD	-	I	I	I	I	I
18	VE	-	I	I	I	I	I
19	VD	-	I	I	I	I	I
20	VE	-	I	I	I	I	I
21	VD	-	I	I	II	II	I
22	VD	-	I	II	II	III	II
23	VD	-	I	I	I	II	I
24	VE	-	I	II	II	II	I
25	VD	-	I	I	II	II	I
26	VD	IAM	I	I	II	I	óbito
27	VD	-	I	I	I	I	I
28	VD	-	I	I	I	I	I
29	VD	-	I	I	I	I	I
30	VD	-	I	I	I	I	I
32	VD	-	I	I	I	I	I
33	VD	-	I	II	I	I	I
36	VD	-	I	I	I	I	I
38	VD	-	I	I	I	I	I
39	VD	-	I	I	II	II	I
40	VD	-	I	I	I	I	I
41	VE	-	I	I	II	I	I
42	VD	-	I	I	II	I	I
43	VE	-	I	I	I	II	I
44	VD	-	I	I	I	I	I
45	VD	-	I	I	I	I	I
46	VE	-	I	I	I	I	I
47	VE	-	I	I	I	I	I
48	VE	-	I	I	II	II	I
49	VD	-	II	I	II	III	II
50	VD	-	II	I	II	III	I

continua

conclusão

N	Grupo	Óbito	CF NYHA (1m)	CF NYHA (6m)	CF NYHA (12m)	CF NYHA (18m)	CF NYHA (24m)
51	VD	-	I	I	II	I	I
53	VD	Pneumonia	II	II	II	I	óbito
54	VE	-	I	I	I	I	I
55	VD	-	I	I	I	I	I
56	VD	-	I	II	I	I	I
58	VE	-	I	II	I	I	I
59	VD	-	I	I	I	I	I
61	VE	-	I	I	I	I	II
62	VE	-	III	I	II	II	II
63	VE	-	II	II	I	I	I
66	VE	-	I	I	II	I	II
67	VE	-	I	I	II	I	I
68	VE	-	I	II	I	I	I
69	VE	-	I	I	I	I	I
71	VE	-	I	I	I	I	I
74	VD	-	I	I	I	I	I
75	VE	-	I	II	I	I	I
76	VE	-	I	I	I	I	I
78	VE	-	I	I	I	II	I
79	VD	-	I	I	I	I	I
80	VE	-	I	I	I	II	I
81	VE	-	I	I	I	I	I
83	VD	-	I	III	I	I	I
84	VE	-	I	I	I	I	I
85	VE	-	I	I	I	I	I
86	VE	-	I	I	I	I	I
87	VE	-	I	I	I	I	I
89	VE	-	I	I	I	I	I

Anexo I - Desfechos ecocardiográficos avaliados no final do estudo InCor-HCFMUSP (2012 a 2016)

N	Grupo	FEVE (basal)	FEVE (24m)	VSFVE (basal)	VSFVE (24m)	Atraso eletromecânico interventricular	Atraso eletromecânico intraventricular
1	VE	60	58	37	50	85	187
2	VD	66	58	31	52	32	124
3	VE	58	57	28	81	39	110
4	VE	69	57	32	164	28	63
5	VD	63	61	30	37	88	162
6	VD	63	50	47	66	42	148
7	VD	40	50	75	54	114	235
8	VE	61	50	54	89	25	71
9	VE	60	56	34	39	54	86
10	VE	57	59	51	37	70	144
11	VD	70	57	22	56	70	144
14	VD	40	42	94	113	44	81
15	VE	53	39	45	73	60	180
16	VD	45	56	57	48	63	115
18	VE	65	56	32	37	52	93
19	VD	59	62	36	32	168	286
20	VE	64	62	40	102	44	103
21	VD	59	57	47	38	32	106
22	VD	68	58	31	49	71	126
23	VD	65	63	26	30	83	178
24	VE	63	58	37	48	120	237
25	VD	47	51	47	42	67	175
26	VD	60	óbito	37	óbito	óbito	óbito
27	VD	57	44	47	38	121	214
28	VD	40	50	89	51	74	194
29	VD	73	58	18	34	41	113
30	VD	61	60	51	32	79	158
32	VD	47	58	51	33	33	107
33	VD	75	59	25	29	116	187
36	VD	55	51	40	28	25	100
38	VD	66	48	41	125	180	392
39	VD	61	57	32	37	30	116
40	VD	57	58	29	21	72	155
41	VE	61	59	31	24	111	183
42	VD	62	57	49	44	104	205
43	VE	63	57	28	32	42	76
44	VD	58	50	46	37	67	169
45	VD	59	57	47	70	101	157
46	VE	60	60	34	24	77	137
47	VE	60	56	40	53	87	137

continua

conclusão

N	Grupo	FEVE (basal)	FEVE (24m)	VSFVE (basal)	VSFVE (24m)	Atraso eletromecânico interventricular	Atraso eletromecânico intraventricular
48	VE	68	ND	16	ND	ND	ND
49	VD	55	56	40	44	51	76
50	VD	61	57	37	37	60	157
51	VD	59	56	50	56	57	101
53	VD	59	óbito	54	óbito	óbito	óbito
54	VE	68	48	23	69	72	128
55	VD	59	57	48	59	150	230
56	VD	55	57	53	51	40	167
58	VE	57	56	32	32	32	129
59	VD	56	56	46	35	53	92
61	VE	62	60	47	31	67	116
62	VE	72	60	25	28	39	87
63	VE	54	56	62	80	104	206
66	VE	65	55	31	39	73	158
67	VE	63	51	47	67	38	113
68	VE	64	58	32	27	38	59
69	VE	64	58	27	29	ND	ND
71	VE	55	58	50	25	35	93
74	VD	62	48	40	63	78	185
75	VE	55	59	48	40	37	111
76	VE	60	56	40	39	81	146
78	VE	57	50	40	37	86	185
79	VD	54	45	37	40	48	108
80	VE	60	57	54	39	58	125
81	VE	58	58	49	50	60	173
83	VD	57	58	58	55	228	204
84	VE	59	55	106	66	125	298
85	VE	62	73	34	27	23	55
86	VE	63	66	32	89	ND	ND
87	VE	62	53	26	36	84	154
89	VE	56	56	38	93	35	56

8 REFERÊNCIAS

1. Mond H, Proclemer A. The 11th World Survey of Cardiac Pacing and Implantable Cardioverter-Defibrillators: Calendar Year 2009 - A World Society of Arrhythmias Project. *Pacing Clin Eletrophysiol.* 2011;34:1013-27.
2. Kurtz SM, Ochoa JA, Lau E, Shkolnikov Y, Pavri BB, Frisch D, Greenspon AJ. Implantation trends and patient profiles for pacemakers and implantable cardioverter defibrillators in the United States: 1993-2006. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010; 33:705-11.
3. Samii SM. Indications for Pacemakers, Implantable Cardioverter-Defibrillator and Cardiac Resynchronization Devices. *Med Clin N Am.* 2015; 99(4):795-804.
4. Brasil. Ministério da Saúde. *DATASUS - Ministério da Saúde - Secretaria Executiva*. Disponível em: <<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>>. Acesso em: 25 maio 2018.
5. Hayes DL, Furman S. Cardiac pacing: how it started, where we are, where we are going. *Pacing Clin Eletrophysiol.* 2004; 27:693-704.
6. Rajappan K. Permanent pacemaker implantation technique: Part I. *Heart.* 2009; 95:259-64.

7. Rajappan K. Permanent pacemaker implantation technique: Part II. *Heart*. 2009; 95:334-42.
8. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2013; 127(3):e283-352.
9. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013; 15(8):1070-118.
10. Martinelli M, Lorga A, Fagundes AA, Barros ARC, De Paola AAV, Pedrosa A, et al. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(6):210-37.

11. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(2):282-8.
12. Lamas GA, Lee KL, Sweney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehlert F, Freedman RA, Estes NA 3rd, Greenspon A, Goldman L; Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002; 346(24):1854-62.
13. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, Frankel DS. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014; 11:1619-25.
14. Zhang XH, Chen H, Siu CW, yiu KH, Chan WS, Lee KL, Chan HW, Lee SW, Fu GS, Lau Cp, Tse HF. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19:136-141.
15. Fang F, Chan Jy, yip GW, Xie JM, Zhang Q, Fung JW, Lam YY, Yu CM. prevalence and determinants of left ventricular systolic dyssynchrony in patients with normal ejection fraction received right ventricular apical pacing: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11:109-18.

16. Fang F, Zhang Q, Chan Jy, Razali o, Azlan H, Chan HC, Sanderson JE, Xie JM, Yu CM. Early pacing-induced systolic dyssynchrony is a strong predictor of left ventricular adverse remodeling: analysis from the pacing to Avoid Cardiac Enlargement (pACE) trial. *Int J Cardiol.* 2013; 168:723-8.
17. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, Sutton MS; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular versus Right Ventricular pacing in Heart Failure patients with Atrioventricular Block (BLoCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013; 368:1585-93.
18. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greeme HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with as implantable defibrillator: The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002; 288:3115-23.
19. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346:877-83.

20. Pastore G, Noventa F, Piovesana P, Cazzin R, Aggio S, Verlato R, Zanon F, Baracca E, Roncon L, Pedelezzi L, Barold SS. Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008; 31(11):1456-62.
21. Silva RT, Martinelli Filho M, Oliveira JC, Lima CEB, Martins DGMC, Guirao CI, Nikióka SAD, Costa R, Sosa EA, Ramires JAF. Remodelamento ventricular na estimulação cardíaca apical do ventrículo direito. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(2):152-58.
22. Horwich T, Foster E, De Marco T, Tseng Z, Saxon L. Effects of resynchronization therapy on cardiac function in pacemaker patients “upgraded” to biventricular devices. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15:1284-9.
23. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, Langberg JJ, DeLurgio DB. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1258-63.
24. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace*. 2006; 8:51-5.

25. Sweeney MO, Shea JB, Ellison KE. Upgrade of permanent pacemakers and single chamber implantable cardioverter defibrillators to pectoral dual chamber implantable cardioverter defibrillators: indications, surgical approach, and long-term clinical results. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25:1715-23.
26. Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation. *Heart.* 2003; 89:1401-5.
27. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, Henein M. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol.* 2009; 103:1280-4.
28. Silva RT, Martinelli Filho M, Lima CEB, Martins DGMC, Nishioka SAD, Pedrosa AA, Crevelari ES, Costa R, Sosa EA, Ramires JAF. Comportamento funcional dos portadores de marcapasso convencional submetidos a ressincronização cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90(2):151-6.
29. De Cock CC, Giudici MC, Duru F, Twisk JW. Comparison of the hemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace.* 2003; 5:275-8.

30. Barold SS, Linhart JW, Hildner FJ, Samet P. Hemodynamic comparison of endocardial pacing of outflow and inflow tracts of the right ventricle. *Am J Cardiol.* 1969; 23:697-701.
31. Buckingham TA, Candinas R, Duru F, Pagotto E, Schönbeck M, Amann FW, Turina M, Schmid ER. Acute hemodynamic effects of alternate and combined site pacing in patients after cardiac surgery. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999; 22:887-93.
32. McGavigan AD, Mond HG. Selective site ventricular pacing. *Curr Opin Cardio.* 2006; 21:7-14.
33. Bildirici U, Vural A, Agacdiken A, Sahin T, Celikyurt U, Kilic T, Ural D. Comparison of the effects of left vs. right ventricular pacing on left ventricular remodeling. *Europace.* 2008; 10:1387-91.
34. Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Isolated Left Ventricular and Biventricular Pacing in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2011;108:1160-5.
35. Martinelli Filho, Siqueira SF, Costa R, Greco T, Moreira LF, D'Avila A, Heist EK. Conventional Versus Biventricular Pacing in Heart Failure and Bradyarrhythmia: The COMBAT Study. *J Cardiac Fail.* 2010; 16:293-300.
36. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol.* 2006; 16:47(10):1927-37.

37. Saito M, Iannaccone A, Kaye G, Negishi K, Kosmala W, Marwick TH; PROTECT-PACE investigators. Effect of Right Ventricular Pacing on Right Ventricular Mechanics and Tricuspid Regurgitation in Patients With High-Grade Atrioventricular Block and Sinus Rhythm (from the Protection of Left Ventricular Function During Right Ventricular Pacing Study). *Am J Cardiol*. 2015; 116:1875e-82.
38. Funck RC, Mueller HH, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, Wittenberg M, Wuensch D, Blanc JJ; BioPace study group. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace*. 2014; 16(3):354-62.
39. Curtis AB, Worley SJ, Chung ES, Li P, Christman SA, St John Sutton M. Improvement in Clinical Outcomes With Biventricular Versus Right Ventricular Pacing: The BLOCK HF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(18):2148-57.
40. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol*. 2003; 92:1238-40.

41. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gas D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization - Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352(15):1539-49.
42. Rivero-Ayerza M, Theuns DAMJ, Garcia-Garcia HM, Boerma E, Simmons M, Jordaens LJ. Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Overall Mortality and Mode of Death: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Heart J*. 2006; 27:2682-8.
43. Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, Peterson J, Yetisir E, Theoret-Patrick P, Luce M, Tang AS. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2011; 183(4):421-9.
44. van Geldorp IE, Delhaas T, Gebauer RA, Frias P, Tomaske M, Friedberg MK, Tisma-Dupanovic S, Elders J, Früh A, Gabbarini F, Kubus P, Illikova V, Tsao S, Blank AC, Hiippala A, Sluysmans T, Karpawich P, Clur SA, Ganame X, Collins KK, Dann G, Thambo JB, Trigo C, Nagel B, Papagiannis J, Rackowitz A, Marek J, Nürnberg JH, Vanagt WY, Prinzen FW, Janousek J; Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Paediatric Cardiology. Impact of the permanent ventricular pacing site on left ventricular function in children: a retrospective multicentre survey. *Heart*. 2011; 97(24):2051-5.

45. Janousek J, van Geldorp IE, Krupicková S, Rosenthal E, Nugent K, Tomaske M, Früh A, Elders J, Hiippala A, Kerst G, Gebauer RA, Kubuš P, Frias P, Gabbarini F, Clur SA, Nagel B, Ganame J, Papagiannis J, Marek J, Tisma-Dupanovic S, Tsao S, Nürnberg JH, Wren C, Friedberg M, de Guillebon M, Volaufova J, Prinzen FW, Delhaas T; Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology. Permanent cardiac pacing in children: choosing the optimal pacing site: a multicenter study. *Circulation*. 2013; 127(5):613-23.
46. Mair H, Sachweh J, Meuris B, Nollert G, Schmoeckel M, Schuetz A, Reichart B, Daebritz S. Surgical epicardial left ventricular lead versus coronary sinus lead placement in biventricular pacing. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27(2):235-42.
47. Lau EW. Achieving permanent left ventricular pacing-options and choice. *Pacing Clin Eletrophysiol*. 2009; 32(11):1466-77.
48. Rossillo A, Verma A, Saad EB, Corrado A, Gasparini G, Marrouche NF, Golshayan AR, McCurdy R, Bhargava M, Khaykin Y, Burkhardt JD, Martin DO, Wilkoff BL, Saliba WI, Schweikert RA, Raviele A, Natale A. Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15(10):1120-5.

49. Tamaki WT, Costa R, Martinelli Filho M, Crevelari ES, Pedrosa AAA, Nishioka SAD, D'Ório SA, Stolf NAG. Ressincronização ventricular no tratamento da insuficiência cardíaca dilatada: prevalência de toracotomias - Incor-HCFMUSP (1997-2005). *REBLAMPA Rev Bras Latinoam Marcapasso Arritmia*. 2007; 20(1):7-12.
50. Johnson WB, Abraham WT, Young JB, Wheelan K, Smith AL, Chang Y, Brinkman P; InSync Registry Investigators. Long-term performance of the Attain model 4193 left ventricular lead. *Pacing Clin Eletrophysiol*. 2009; 32(9):1111-6.
51. Derval N, Steendijk P, Gula LJ, Deplagne A, Laborderie J, Sacher F, Knecht S, Wright M, Nault I, Ploux S, Ritter P, Bordachar P, Lafitte S, Réant P, Klein GJ, Narayan SM, Garrigue S, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J, Jaïs P. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(6):566-75.
52. Merchant FM, Heist EK, McCarty D, Kumar P, Das S, Blendea D, Ellinor PT, Mela T, Picard MH, Ruskin JN, Singh JP. Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes. *Heart Rhythm*. 2010; 7(5):639-44.
53. Singh JP, Houser S, Heist EK, Ruskin JN. The coronary venous anatomy: a segmental approach to aid cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(1):68-74.

54. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, Barsheshet A, Cannom D, Goldenberg I, McNitt S, Daubert JP, Zareba W, Moss AJ. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011; 123(11):1159-66.
55. Moubarak G, Bouzeman A, Ollitrault J, Anselme F, Cazeau S. Phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014; 41(1):15-21.
56. Biffi M, Boriani G. Phrenic stimulation management in CRT patients: are we there yet? *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26(1):12-6.
57. Crossley GH, Exner D, Mead RH, Sorrentino RA, Hokanson R, Li S, Adler S; Medtronic 4195 Study Investigators. Chronic performance of an active fixation coronary sinus lead. *Heart Rhythm*. 2010; 7(4):472-81.
58. Luedorff G, Kranig W, Grove R, Wolff E, Heimlich G, Thale J. Improved success rate of cardiac resynchronization therapy implant by employing an active fixation coronary sinus lead. *Europace*. 2010; 12(6):825-29.
59. FDA. Medtronic® Attain StarFix™ Model 4195 Lead. *Approval Letter*. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/p060039a.pdf>. Acesso em: 3 jun 2018.

60. Fang F, Sanderson JE, Yu CM. Should all patients with heart block receive biventricular pacing? All heart block patients with a pacemaker indication should receive biventricular pacing: one move, double the gains? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8(3):722-9.
61. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels.* 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994. p. 253-256.
62. Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, Martin R, Steinberg JS, Sutton MS, Yu CM. American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting-a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21(3):191-213.
63. Mathias Jr W. *Manual de ecocardiografia.* 2a ed. São Paulo: Manole; 2009.
64. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCAP) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009; 42(2):377-81.

65. Silva KR, Costa R, Crevelari ES, Lacerda MS, Albertini CMM, Martinelli Filho M, Santana JE, Vissoci JRN, Pietrobon R, Barros JV. Global Clinical Registries: Pacemaker registry design and implementation for global and local integration - methodology and case study. *PLoS ONE*. 8(7):e71090. doi:10.1371/journal.pone.0071090.
66. Jutley RS, Waller DA, Loke I, Skehan D, Ng A, Stafford P, Chin D, Spyt TJ. Video-assisted thoracoscopic implantation of the left ventricular pacing lead for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(7):812-8.
67. Mihalcz A, Kassai I, Kardos A, Foldesi C, Theuns D, Szili-Torok T. Comparison of the efficacy of two surgical alternatives for cardiac resynchronization therapy: trans-apical versus epicardial left ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(2):124-30.
68. Mihalcz A, Kassai I, Geller L, Szili-Török T. Alternative techniques for left ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(2):255-61
69. van Everdingen WM, Cramer MJ, Doevendans PA, Meine M. Quadripolar Leads in Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(4):225-237.

70. Lin AC, Biffi M, Exner DV, Johnson WB, Gras D, Hussin A, Singh B, Yang Z, Hine D, Li S, Crossley GH. Long-term electrical performance of quadripolar left ventricular leads with all steroid-eluting electrodes: Results from a large worldwide clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 May 29.