KLEBER OLIVEIRA DE SOUZA

**Estimulação cardíaca artificial septal versus
estimulação apical: estudo comparativo dos
parâmetros ecocardiográficos de sincronia cardíaca**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia, Entidade
Associada à Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia

São Paulo

2017

KLEBER OLIVEIRA DE SOUZA

**Estimulação cardíaca artificial septal versus
estimulação apical: estudo comparativo dos
parâmetros ecocardiográficos de sincronia cardíaca**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia, Entidade
Associada à Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos
Pachón Mateos

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Kleber Oliveira de

Estimulação cardíaca artificial septal versus estimulação apical:
estudo comparativo dos parâmetros ecocardiográficos de sincronia
cardíaca / Kleber Oliveira de Souza. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Pachón Mateos

Descritores: 1. Marca-Passo Artificial. 2. Bradicardia. 3.
Ecocardiografia. 4. Disfunção Ventricular Esquerda. 5. Terapia de
Ressincronização Cardíaca.

USP/IDPC/Biblioteca/081/17

DEDICATÓRIA

À minha querida esposa Larissa, amiga e companheira desde os tempos da faculdade, que soube compreender a importância da formação acadêmica e a distância que ela nos impôs, que sempre me apoiou, principalmente nos momentos mais difíceis.

Aos meus filhos, Daniel e Henrique, que me brindaram com um novo e maravilhoso sentimento de ser pai.

Aos meus pais, Valdir e Madalena Márcia, pela educação, carinho e por me inculcar um desejo insaciável de sempre buscar o melhor.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes participantes do estudo, que tão gentilmente se dispuseram a auxiliar no desenvolvimento deste estudo.

Ao Prof. Dr. José Carlos Pachón Mateos, orientador desta tese e idealizador da estimulação bifocal direita, iniciada no Instituto Dante Pazzanese e hoje reconhecida terapia em todo o mundo, responsável pela minha formação em eletrofisiologia invasiva, em estimulação cardíaca artificial e pelo incentivo à pesquisa científica.

Aos doutores Juan Carlos Pachón Mateos e Remy Nelson Albornoz Vargas, que com tanto carinho me acolheram no serviço e me auxiliaram no desenvolvimento deste estudo.

Ao Dr. Ricardo Ferreira Silva, estimado amigo e colega, que em muito me auxiliou na realização desta tese.

Às doutoras Cíntia Galhardo e Marcela Momesso, médicas do serviço de ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sempre à disposição e com extrema boa vontade, foram fundamentais no seguimento desta tese.

À Dra. Carolina Mizzaci, pelo auxílio na condução clínica deste trabalho.

À todos os funcionários do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em especial Marise e Janete, que contribuíram para a realização deste estudo.

SUMÁRIO

Listas

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. Introdução	1
2. Objetivos	11
2.1 Objetivo primário	12
2.2 Objetivos secundários	12
3. Métodos	13
3.1 População alvo	14
3.2 Critérios de inclusão e de exclusão	14
3.3 Avaliação clínica inicial	16
3.4 Implante de marca-passo	17
3.5 Período de acompanhamento (estimulação artificial)	23
3.6 Avaliação dos parâmetros de sincronia cardíaca	26

3.7 Análise estatística	28
4. Resultados	29
4.1 Análise da classe funcional	32
4.2 Análise da duração do QRS	33
4.3 Análise dos parâmetros do marca-passo	34
4.4 Análise dos parâmetros ecocardiográficos	37
5. Discussão	41
5.1 Características clínicas	43
5.2 Parâmetros de avaliação dos eletrodos em posição septal e apical	45
5.3 Duração do QRS estimulado	45
5.4 Avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo	47
5.5 Avaliação da sincronia cardíaca	49
5.6 Limitações do estudo	51
5.7 Implicações clínicas	52
6. Conclusão	54
7. Anexo	56
8. Referências bibliográficas	62

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AAI	No presente estudo representa o modo de programação unifocal (septal) na estimulação bifocal
AHA	American Heart Association (Sociedade Americana de Cardiologia)
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
AV	Atrioventricular
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BPM	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueadores dos receptores de angiotensina
DVI	Modo de programação ventricular bifocal
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilação atrial
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (parâmetro ecocardiográfico)
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
mL	Mililitro (unidade de medida de volume)

mm	Milímetro (unidade de medida de comprimento)
MP	Marca-passo
ms	Milissegundos (unidade de medida de tempo)
NYHA	New York Heart Association (classificação funcional utilizada na insuficiência cardíaca congestiva)
PPM	Pulsos por minuto
QRS	Representação eletrocardiográfica da despolarização ventricular
V	Volt (unidade de medida de tensão elétrica)
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VSVD	Via de saída do ventrículo direito
VVI	Modo de programação unifocal (ponta) na estimulação bifocal
Ω	Ohm (unidade de medida de resistência elétrica)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplo de guia metálica com dupla curvatura (em A); Eletrodo com guia metálica para implante em região septal de VD (em B), conforme preconizado pelo estudo VERBS	18
Figura 2 – Esquema das localizações do implante septal. Estão incluídas as regiões para-Hissiana, septo médio e septo alto (VSVD). As regiões de parede livre do VD são contraindicadas	19
Figura 3 – Gerador de MP Entovis DR-T (Biotronik) e eletrodos fixação ativa (tipo “screw-in”) Safio (Biotronik), antes e após a exteriorização do parafuso de fixação, utilizados para implante nos pacientes do estudo	22
Figura 4 – Programador de marca-passo Ranamic (Biotronik) utilizado para avaliação dos parâmetros do MP durante cirurgia de implante e nas avaliações subsequentes	22
Figura 5 – Radiografia de tórax demonstrando posição dos eletrodos septal “S” e apical “P”; Projeção pósterio-anterior (em A) e oblíqua anterior esquerda (em B). Neste caso, por exemplo, observa-se que o eletrodo septal está um pouco abaixo das áreas para-Hissiana ou subpulmonar. Isto se deve ao fato da posição final ser rotineiramente definida pelo QRS mais estreito na estimulação septal e não, necessariamente pela posição anatômica	23
Figura 6 – Fluxograma de execução do estudo	24

Figura 7 – Eletrocardiógrafo digital TEB ECGPC utilizado para avaliação eletrocardiográfica dos pacientes do estudo	25
Figura 8 – Comparação da classe funcional (NYHA) pré implante e após estimulação em posições septal e apical	32
Figura 9 – Comparação da duração do QRS pré implante e após estimulação em posições septal e apical	33
Figura 10 – Comparação da FEVE pelo método biplanar de Simpson pré implante e após estimulação em posições septal e apical	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas iniciais dos pacientes	30
Tabela 2 – Comparação dos parâmetros dos eletrodos nas configurações unipolar e bipolar em posição septal e apical no momento do implante do marca-passo	35
Tabela 3 – Comparação dos parâmetros dos eletrodos nas configurações unipolar e bipolar em posição septal e apical ao final do período de randomização	36
Tabela 4 – Comparação dos diâmetros e volumes finais do VE durante estimulação septal e apical	37
Tabela 5 – Comparação dos parâmetros de dissincronia interventricular entre os grupos de estimulação septal e apical	39
Tabela 6 – Comparação dos parâmetros de dissincronia intraventricular entre os grupos de estimulação septal e apical	40

RESUMO

RESUMO

Souza, KO. **Estimulação cardíaca artificial septal versus estimulação apical: estudo comparativo dos parâmetros ecocardiográficos de sincronia cardíaca** [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: A estimulação cardíaca artificial convencional em ponta do ventrículo direito é o tratamento de eleição para os quadros de bradicardia severa, contudo, apesar de excelente para corrigir a frequência cardíaca, favorece o surgimento de dissincronia ventricular mecânica, podendo agravar ou originar insuficiência cardíaca. Neste contexto, desde a década de 90 são utilizadas no Instituto Dante Pazzanese as estimulações septal (ou para-Hissiana) e bifocal de ventrículo direito (septal e apical). Postula-se que a estimulação em posição septal teria melhores resultados tanto em termos clínicos quanto às medidas elétricas e ecocardiográficas de função sistólica quando comparada à posição apical. Esta nova estimulação ainda não foi amplamente testada frente à estimulação convencional com as novas tecnologias de avaliação da sincronia cardíaca. **MÉTODOS:** Pacientes portadores de fibrilação atrial permanente, sem possibilidade de estimulação atrial, com disfunção sistólica leve ou moderada e bradicardia com indicação de marca-passo definitivo foram submetidos à implante de marca-passo bifocal de ventrículo direito com eletrodos em posição septal e apical em todos os casos. Os pacientes foram randomizados para estimulação unifocal por dois meses e a seguir submetidos à crossover no ponto de estimulação cardíaca. Após cada período de estimulação eram realizados eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico bidimensional com avaliação de parâmetros de sincronia do miocárdio ventricular. **RESULTADOS:** Foram incluídos 25 pacientes em cada grupo de estimulação na análise final do estudo. A estimulação em posição septal

demonstrou uma menor duração do QRS estimulado (153 ± 12 ms vs. 174 ± 16 ms, $p < 0,001$) e melhor fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($44 \pm 9\%$ vs. $40 \pm 8\%$, $p < 0,001$) quando comparada com a posição apical. A classe funcional (NYHA) também foi menor com a estimulação septal ($1,8 \pm 0,6$ vs. $2,2 \pm 0,7$, $p < 0,001$). A avaliação da sincronia cardíaca evidenciou menos dissincronia interventricular ($p < 0,001$) e intraventricular com a estimulação septal (Septal to posterior delay: $33,1 \pm 28,7$ vs. $80,7 \pm 46,2$ ms, $p < 0,001$; Índice de Yu: $33,4 \pm 8,6$ ms vs. $50,2 \pm 14,0$ ms, $p < 0,001$; Strain radial: $78,8 \pm 57,1$ ms vs. $137,2 \pm 50,2$ ms, $p < 0,001$). CONCLUSÃO: A avaliação intrapaciente mostrou que, em comparação com a estimulação apical convencional, a estimulação em posição septal esteve associada à menor dissincronia cardíaca medida pela ecocardiografia, o que pode estar relacionado à melhor função sistólica do ventrículo esquerdo e consequentemente melhores resultados clínicos observados.

Descritores: Marca-passo; Bradicardia; Ecocardiografia; Disfunção ventricular esquerda; Terapia de Ressincronização Cardíaca.

ABSTRACT

ABSTRACT

Souza, KO. **Right ventricular septal versus apical pacing: a comparative study of echocardiographic parameters of cardiac synchrony** [thesis]. Sao Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology, University of Sao Paulo; 2017.

INTRODUCTION: Conventional artificial cardiac pacing in the right ventricle apex is the treatment of choice for severe bradycardia. Although it is excellent for correcting heart rate, it favors the onset of electromechanical ventricular dyssynchrony, which may aggravate or even lead to heart failure. In this context, the Septal (or para-Hissian) and bifocal (septal and apical) stimulation were used since the 90's in the Dante Pazzanese Institute. It was observed that the septal stimulation could have better results both in clinical terms and in the electrical and echocardiographic measurements of systolic function when compared to the apical stimulation. This new stimulation has not been yet extensively tested against conventional one with the new technologies of cardiac synchrony evaluation. **METHODS:** Patients with permanent atrial fibrillation, without possibility of atrial stimulation, with mild or moderate systolic dysfunction and bradycardia with indication of pacemaker were submitted to implantation of bifocal pacemaker in the right ventricle with electrodes in a septal and apical position in all cases. The patients were randomized to unifocal stimulation for two months and then underwent crossover, changing the point of cardiac stimulation. After each stimulation period, electrocardiogram and two-dimensional transthoracic echocardiography were performed with evaluation of ventricular myocardial synchrony parameters. **RESULTS:** Twenty-five patients were included in each stimulation group in the final analysis of the study. Septal pacing demonstrated a shorter duration of the QRS (153 ± 12 ms vs. 174 ± 16 ms, $p < 0.001$) and a better left ventricular ejection fraction ($44 \pm 9\%$ vs. $40 \pm 8\%$, $p < 0.001$) when compared to the apical position. NYHA functional class was

also lower with septal pacing (1.8 ± 0.6 vs. 2.2 ± 0.7 , $p < 0.001$). The cardiac synchrony evaluation showed less interventricular ($p < 0.001$) and intraventricular dyssynchrony with septal pacing (Septal to posterior delay: 33.1 ± 28.7 vs. 80.7 ± 46.2 ms, $p < 0.001$; Yu index: 33.4 ± 8.6 ms vs. 50.2 ± 14.0 ms, $p < 0.001$; Radial strain: 78.8 ± 57.1 ms vs. 137.2 ± 50.2 ms, $p < 0.001$). CONCLUSION: The inpatient comparison showed that, compared to the apical conventional stimulation, the septal pacing was associated with lower cardiac dyssynchrony measured by echocardiography, which may be related to the better left ventricular systolic function and consequently better clinical results observed.

Descriptors: Pacemaker; Bradycardia; Echocardiography; Left Ventricular Dysfunction; Cardiac Resynchronization Therapy.

INTRODUÇÃO

A estimulação cardíaca artificial com implante de marca-passo (MP), iniciada por Senning em 1958, sempre foi indicada para o tratamento de bradicardia severa. Inicialmente implantados por toracotomia, já na década de 1960, iniciaram-se relatos de implante de marca-passos cardíacos por técnica transvenosa¹. A partir de então, essa técnica ganhou preferência em todo mundo por sua praticidade e por evitar a necessidade de cirurgia cardíaca com toracotomia. Estes eletrodos eram em sua totalidade de fixação passiva. A posição de eleição sempre foi o ápice do ventrículo direito (VD) devido ao direcionamento e assentamento naturais do eletrodo, à facilidade de implante e pelo fato de comumente possuir limiares de comando e sensibilidade adequados².

Contudo, alguns autores^{3, 4, 5} já na década de 1980 e 1990 descreveram efeitos adversos da estimulação apical. Estes efeitos se faziam presentes principalmente quando os pacientes eram submetidos a este tipo de estimulação por tempo elevado^{6, 7, 8, 9}. No Brasil, Kormann e Jatene¹⁰, diante das dificuldades apresentadas pelos pacientes portadores de cardiopatia chagásica para estimulação nesse ponto, sugeriram a posição de via de entrada do VD (subtricuspídea) como alternativa à estimulação apical nesses pacientes, utilizando eletrodos de fixação passiva que eles mesmos fabricavam no setor de bioengenharia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC).

Na década de 80, com o surgimento dos marca-passos bicamerais, os eletrodos atriais endovenosos de fixação passiva, implantados em aurícula

direita, mesmo com curvatura fixa, apresentavam frequentes deslocamentos. Este fato, estimulou o desenvolvimento dos eletrodos endocárdicos de fixação ativa. Diversos modelos foram desenvolvidos com pequenas garras de fixação endocárdica tipo pinças ou parafusos (fixos ou acionados externamente pelo médico). O sistema que se tornou mais difundido foi o “screw-in” no qual um micro parafuso na ponta do eletrodo, acionado externamente pelo médico, era “parafusado” e fixado diretamente no endocárdio. Isto permitia o implante mesmo em posições altas do miocárdio, contra a gravidade¹¹. A partir deste modelo de fixação atrial, no início da década de 90, Pachón e cols., no serviço de marca-passo do IDPC descreveram e propuseram a estimulação ventricular definitiva com posicionamento do eletrodo em região septal alta para-Hissiana ou na via de saída do ventrículo direito (VSVD), que desde então, passou a ser a posição de rotina utilizada para implante ventricular no IDPC.

Esta nova alternativa, além da estimulação septal, permitiu o surgimento da estimulação bifocal ventricular direita¹¹. Inicialmente este trabalho foi questionado pelo fato de ser mais difícil o implante nas porções para-Hissianas ou septais altas do que na ponta do VD, largamente utilizada no mundo todo. Adicionalmente, no fim da década de 1990, diversos autores^{12, 13} passaram a reproduzir os benefícios desta nova opção de estimulação, demonstrando que a estimulação septal ou em VSVD teria melhores resultados hemodinâmicos, agudos e crônicos, que a estimulação em região apical.

Havia, desta forma, a necessidade de técnica apropriada para que a estimulação em regiões para-Hissianas ou altas do VD fosse realmente benéfica. Verificou-se, por exemplo, que o posicionamento do eletrodo deveria ser em direção à coluna vertebral durante visualização radioscópica em projeção oblíqua esquerda anterior, para evitar implante inadvertido do eletrodo na parede livre do VD, o que é totalmente indesejável. Com o objetivo de estudar esses aspectos, desde 1996 estava em andamento no serviço de Marca-passo do IDPC o estudo VERBS – “Ventricular Endocardial Right Bifocal Stimulation”¹⁴.

Neste estudo, 39 pacientes, portadores de fibrilação atrial (FA) permanente e bloqueio atrioventricular (AV), foram submetidos a implante de MP dupla câmara sendo o eletrodo atrial implantado em VSVD e o ventricular na ponta do VD. Os pacientes foram randomizados para comparar durante pelo menos 30 dias, o modo convencional (estimulação em apenas um ponto) com o modo bifocal. O escore de qualidade de vida apresentou a notável redução de 50,4%, sem efeito placebo, considerando que os dois grupos comparados haviam recebido o mesmo tipo de implante. Em todas as comparações (duração do QRS estimulado, fração de ejeção do ventrículo esquerdo – FEVE, regurgitação mitral e débito cardíaco) o modo bifocal foi significativamente superior às estimulações apical e septal separadamente. Na comparação de estimulação em apenas um ponto, a estimulação septal foi superior à apical. O estudo VERBS, permitiu ainda o aperfeiçoamento do implante bifocal com o desenvolvimento de uma curvatura especial em dois planos da guia metálica do eletrodo, permitindo o

posicionamento deste em região septal. Este recurso se mostrou decisivo para direcionar o eletrodo para o septo em regiões para-Hissianas e evitar o implante na parede livre do VD, sabidamente local de piores resultados e maiores índices de complicações cirúrgicas.

Em 1999, Mera et al.¹⁵ publicaram um estudo mostrando que pacientes portadores de FA crônica e disfunção de ventrículo esquerdo (VE) que foram submetidos à ablação do nó AV para controle da taquiarritmia obtiveram melhores resultados com estimulação ventricular septal quando comparada à estimulação apical. Estes pacientes, que eram submetidos à estimulação em cada ponto por dois meses, obtiveram, com a estimulação septal, um QRS estimulado mais estreito (158 ± 10 vs. 170 ± 11 ms) e maior FEVE ($51 \pm 14\%$ vs. $43 \pm 10\%$). Nesse mesmo ano, Schwaab et al.¹⁶ descreveram que um melhor resultado em termos de FEVE estaria mais relacionado à um QRS estimulado mais estreito e não apenas com a posição anatômica utilizada para estimulação artificial.

Contudo, outros autores^{17, 18}, comparando estimulação septal e apical no mesmo paciente (portadores de FA e disfunção miocárdica), mostraram que apesar de uma menor duração do QRS estimulado com a estimulação septal, não houve diferenças entre as duas posições em termos de FEVE, classe funcional da insuficiência cardíaca (IC), tempo de caminhada ou escores de qualidade de vida.

A problemática envolvendo resultados conflitantes era essencialmente devido à falta de padronização no momento do implante em região septal.

Outros autores^{17, 19} divulgaram resultados mostrando que apenas o implante na região de VSVD não é garantia de resultados favoráveis, e existe a necessidade de acessar a região septal, onde um QRS estimulado mais estreito pode ser alcançado.

Em 2006 Victor et al.²⁰, repetindo após 10 anos o trabalho do IDPC, avaliaram pacientes portadores de FA crônica e que foram submetidos à ablação do nó AV para tratamento da taquiarritmia e subsequentemente encaminhados para implante de MP definitivo. Os pacientes recebiam dois eletrodos ventriculares (um em região septal de VD e outro em região apical) e eram então randomizados em dois grupos; um grupo com estimulação septal e outro com estimulação apical durante três meses, com posterior “crossover” dos grupos. A avaliação final mostrou que a estimulação septal esteve associada à QRS estimulado mais estreito e eixo QRS normal, além de melhora na FEVE ($42 \pm 5\%$ vs. $37 \pm 4\%$).

Em 2007, resultados favoráveis à estimulação septal também foram alcançados por Muto et al.²¹ que avaliaram pacientes portadores de FA crônica e disfunção ventricular ($FEVE \leq 30\%$) com indicação de MP. Os pacientes eram então submetidos à implante de MP unicameral em região septal (grupo 1) ou região apical de VD (grupo 2). Após 18 meses de seguimento, a estimulação septal foi responsável por melhora estatisticamente significativa da FEVE, classe funcional (NYHA), dos escores de qualidade de vida, além de um QRS mais estreito.

Nesta época, outros estudos^{22, 23, 24, 25} envolvendo a estimulação bifocal de VD foram divulgados com resultados favoráveis, estando a estimulação bifocal indicada hoje inclusive como alternativa à estimulação biventricular em pacientes com cardiopatia estrutural e indicação de terapia de ressincronização cardíaca quando a estimulação biventricular (ventrículo direito e esquerdo) não pode ser alcançada. Este modo de estimulação pode ser mantido caso haja boa resposta clínica ou ser utilizada como “ponte” até a colocação de um eletrodo endocavitário de VE²⁶ ou de implante epicárdico.

Ainda na década de 2000, surgiram dúvidas a respeito da estabilidade a longo prazo dos eletrodos posicionados em região septal de VD. Na opinião de alguns especialistas, a impedância do eletrodo, assim como os limiares de comando e sensibilidade possuíam resultados inferiores em região septal quando comparados com a região apical. Contudo, estudos realizados^{27, 28, 29}, com o objetivo de esclarecer esses aspectos, mostraram resultados semelhantes entre as duas posições, assim como não houve diferença na duração cirúrgica do implante do MP ou no tempo de exposição do paciente à radiação (fluoroscopia). Devido à maior quantidade de tecido fibroso, os limiares da região para-Hissiana e via de saída do VD são muitas vezes discretamente superiores, porém esta pequena diferença não interfere no sucesso da estimulação em longo prazo. Entretanto, o implante guiado pela corrente de lesão geralmente obtém limiares equivalentes aos apicais.

Com o aperfeiçoamento das técnicas ecocardiográficas, as metodologias de estudo da sincronia cardíaca tornaram-se mais disponíveis

e assim se iniciou uma busca na avaliação da sincronia cardíaca relacionada aos diversos pontos de estimulação cardíaca artificial. Assim, em 2009, Flevari et al.³⁰ avaliaram 36 pacientes com bloqueio AV, FEVE normal e indicação de MP definitivo. Os pacientes eram então submetidos à implante de MP bicameral, com eletrodos ventriculares implantados em região septal ou apical, a depender da randomização dos grupos. Após 12 meses de seguimento, os autores comprovaram que a estimulação septal foi responsável por melhora da FEVE, provocando menos dissincronia do VE, quando comparada à estimulação apical do VD.

A partir destes resultados, novos estudos foram publicados abrangendo a avaliação da sincronia ventricular e a posição dos eletrodos ventriculares. Osaka et al.³¹ avaliaram retrospectivamente 55 pacientes portadores de doença do nó sinusal e/ou bloqueio AV com FEVE preservada e após um seguimento relativamente longo (em média quatro anos) foram demonstrados melhores resultados com estimulação septal em termos de duração de QRS estimulado, FEVE (a estimulação apical esteve associada à importante perda da FEVE) e medidas de sincronia ventricular na região septal.

Outros autores^{32, 33, 34, 35} demonstraram em estudos prospectivos, melhores resultados com a estimulação septal, quando comparada com estimulação apical. Nestes pacientes houve, com a estimulação septal, um menor grau de dissincronia ventricular quando comparada à estimulação apical. Nesses estudos, os pacientes com indicação de MP definitivo

bicameral e sem cardiopatia estrutural foram randomizados para receber um eletrodo ventricular em posição septal de VSVD ou estimulação clássica apical.

Em 2013, Weizong et al.³⁶ realizaram uma meta-análise com 20 estudos randomizados envolvendo 1114 pacientes. Os resultados mostraram que a duração do QRS estimulado era menor quando utilizada a posição classificada como não apical (dados retirados de 11 estudos). Com relação à FEVE, foi observada novamente superioridade quanto a posição não apical, contudo os autores ressaltam a substancial heterogeneidade dos estudos ($I^2 = 53\%$, $p = 0,005$), o que poderia comprometer a avaliação dos resultados. Em 2014, Hussain et al.³⁷ também realizaram meta-análise, envolvendo 24 estudos e 1624 pacientes. Para reduzir a heterogeneidade da análise, dois grupos foram criados: um grupo onde ocorreu benefício com a estimulação não apical e um segundo grupo onde não houve diferença entre os pontos de estimulação. A análise por regressão demonstrou que em portadores de função sistólica pré implante reduzida (FEVE < 40%), principalmente se realizado seguimento clínico por mais de 12 meses, a estimulação apical estaria relacionada à deterioração da FEVE em comparação com a estimulação não apical.

A escassez de trabalhos avaliando os efeitos da estimulação cardíaca artificial em portadores de disfunção ventricular leve ou moderada, principalmente quando os efeitos da estimulação septal e apical podem ser observados no mesmo paciente, devido a utilização da estimulação em dois

pontos (bifocal), nos motivou a desenvolver o presente estudo. Uma vez que o uso da estimulação bifocal foi principalmente avaliado em portadores de disfunção ventricular mais avançada ($FEVE \leq 35\%$). Adicionalmente, apesar do estudo VERBS¹⁴, assim como outros autores terem comparado as estimulações septal ou para-Hissiana com a estimulação apical clássica, nessas ocasiões não existia a ecocardiografia tecidual tornando-se oportuna uma nova comparação à luz das técnicas ecocardiográficas mais avançadas para o estudo da dissincronia.

OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO:

- Comparar os parâmetros ecocardiográficos de sincronia ventricular cardíaca (interventricular e intraventricular) da estimulação cardíaca artificial em posição ventricular septal (ou para-Hissiana) e ventricular apical no grupo de pacientes com comprometimento leve ou moderado do VE.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

- Comparar parâmetros clínicos (classe funcional pela NYHA);
- Comparar parâmetros eletrocardiográficos (duração do complexo QRS estimulado) em posição ventricular septal e ventricular apical;
- Comparar parâmetros da programação do marca-passo (impedância dos eletrodos, limiares de comando e sensibilidade) dos eletrodos ventricular septal e ventricular apical;
- Comparar parâmetros ecocardiográficos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO ALVO

A população alvo do estudo compreendeu pacientes portadores de FA permanente com disfunção miocárdica leve ou moderada segundo o consenso americano de ecocardiografia³⁸ vigente à época de início do estudo e indicação clássica de MP definitivo pelas diretrizes mais atuais à época do estudo^{39, 40}, quer sejam:

- Pacientes portadores de FA ou flutter atrial, com períodos de resposta ventricular baixa e sintomas de baixo fluxo cerebral ou IC consequentes à bradicardia;
- Pacientes portadores de FA ou flutter atrial, assintomáticos, com frequência ventricular média abaixo de 40 BPM em vigília, irreversível ou por uso de fármaco necessário e insubstituível.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

O presente estudo teve os seguintes critérios de inclusão e de exclusão de pacientes:

Critérios de inclusão:

- FA permanente, com probabilidade nula ou extremamente baixa de recuperação do ritmo sinusal devido à cronicidade da arritmia e ao grau de cardiomiopatia atrial, permitindo optar-se somente pela estimulação ventricular, associada à bradicardia e indicação clássica de MP definitivo;
- Disfunção ventricular leve ou moderada ($35\% < \text{FEVE} < 55\%$) de qualquer etiologia.

Critérios de exclusão:

- Idade < 18 anos;
- FEVE normal ou $\text{FEVE} \leq 35\%$;
- Indicação clássica de terapia de ressincronização cardíaca conforme as diretrizes consideradas^{39, 40}
 - Pacientes portadores de $\text{FEVE} \leq 35\%$, com FA permanente, IC com classe funcional III ou IV (NYHA) apesar de tratamento farmacológico otimizado e com duração do QRS > 150 ms
 - Pacientes portadores de $\text{FEVE} \leq 35\%$, com FA permanente, IC com classe funcional III ou IV (NYHA) apesar de tratamento farmacológico otimizado e com duração do QRS de 120 a

150 ms associado à comprovação de dissincronia ventricular por exame complementar

- Pacientes portadores de FEVE $\leq 35\%$, IC com classe funcional III ou IV (NYHA) e indicação de MP quando o percentual de estimulação ventricular esperado é elevado
- Janela acústica ecocardiográfica inadequada, impossibilitando a análise dos parâmetros de sincronia cardíaca;
- Posição ou performance inadequada de algum eletrodo durante acompanhamento;
- Reversão da FA para ritmo sinusal;
- Carga de estimulação ventricular $< 80\%$;
- Falha em completar o seguimento completo do estudo;
- Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, os pacientes com indicação de implante de MP que preenchem os critérios de inclusão para o presente estudo foram encaminhados para consulta com o pesquisador principal. Foram revisadas as indicações de implante do MP e checados os critérios de inclusão e de exclusão.

Caso satisfeitos todos os critérios do estudo, os pacientes eram então submetidos à avaliação ecocardiográfica transtorácica, com medidas dos seguintes parâmetros ecocardiográficos:

- Diâmetros e volumes ventriculares finais sistólico e diastólico;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (medidas pelo método biplanar de Simpson, através da média da medida de 10 batimentos consecutivos);

Após a análise inicial ecocardiográfica, os pacientes eram submetidos, previamente ao procedimento cirúrgico, à randomização simples numa proporção 1:1 para estimulação apical ou septal com frequência de 70 PPM durante 30 dias com a finalidade de cicatrização cirúrgica, estabilização dos parâmetros eletrofisiológicos dos eletrodos e otimização terapêutica para IC. Este período inicial de randomização era necessário para que os efeitos benéficos da otimização da terapêutica para IC e normalização da frequência cardíaca pela estimulação artificial não gerassem vieses na análise dos resultados do estudo.

3.4 IMPLANTE DE MARCA-PASSO

Os pacientes foram submetidos a implante de MP definitivo endocárdico bifocal, com posicionamento de um eletrodo ventricular endocárdico em região septal e outro em região apical de VD, conforme

conduta adotada no setor de Marca-passo do IDPC, sob anestesia local e sedação endovenosa.

O implante do eletrodo ventricular em posição septal seguiu a rotina adotada no serviço, quer seja o avanço do eletrodo até a artéria pulmonar com a guia metálica confeccionada para implante em região septal (figura 1). O eletrodo era então recuado até a região septal do VD. Eram testados parâmetros na região para-Hissiana, septo médio e septo alto (VSVD). Aquela posição com melhores parâmetros de avaliação de sensibilidade e limiar de comando e que produzissem a menor duração de QRS estimulado era escolhida para fixação definitiva (figura 2).

Figura 1 – Exemplo de guia metálica com dupla curvatura (em A); Eletrodo com guia metálica para implante em região septal de VD (em B), conforme preconizado pelo estudo VERBS

Figura 2 – Esquema das localizações do implante septal. Estão incluídas as regiões para-Hissiana, septo médio e septo alto (VSVD). As regiões de parede livre do VD são contraindicadas

Para assegurar a posição septal de VD foram utilizadas duas visões fluoroscópicas: pósterio-anterior, que guiava inicialmente o implante e oblíqua anterior esquerda a 40°, para evitar o posicionamento inadvertido do eletrodo no seio venoso coronariano, além de diferenciar as regiões septal, anterior e parede livre de VD, usando a coluna vertebral como ponto de referência radiológico. O padrão do QRS estimulado também foi observado a fim de obter resultado compatível com estimulação em posição septal, quer seja presença de positividade do QRS em derivações inferiores com padrão QR ou Qr em derivação DI.

O implante de eletrodo em posição apical de VD seguiu a descrição clássica, com avanço do eletrodo com guia metálica reta, parcialmente retraída, até a região apical. Caso os parâmetros de sensibilidade ou limiar de comando fossem inadequados, era escolhida a posição da via de entrada do VD (subtricuspídea) conforme descrição realizada por Kormann e Jatene¹⁰.

O gerador de MP escolhido para o estudo foi o Entovis DR-T – Biotronik (figura 3) por apresentar o menor intervalo AV programável (intervalo AV = 15 ms) dentre os geradores de MP disponíveis comercialmente à época; já que ao final do estudo todos os pacientes permaneceriam com estimulação bifocal direita, que requer o menor intervalo AV programável possível. Neste modo de estimulação o intervalo AV corresponde ao intervalo V-V na estimulação bifocal final, já que os dois eletrodos, da saída atrial e ventricular, estão implantados no VD. O modelo de eletrodo utilizado foi o Safio – Biotronik (figura 3), mantido em todos os casos para evitar possíveis diferenças nas medidas dos parâmetros de sensibilidade, impedância e limiar de comando relacionadas ao uso de diferentes modelos de eletrodos.

As medidas intra-operatórias dos parâmetros dos eletrodos, assim como as realizadas nas demais visitas pós-operatórias, foram realizadas através do programador Biotronik Renamic (figura 4). Os parâmetros de sensibilidade, impedância e limiar de comando (com duração de pulso de 0,4 ms) foram mensurados nas configurações unipolar e bipolar após

aproximadamente três minutos da fixação do eletrodo, a fim de permitir a estabilização destes parâmetros após fase inicial de injúria miocárdica causada pela fixação ativa do eletrodo. Eram considerados satisfatórios aquelas posições se atingissem valores aceitáveis de sensibilidade (onda R > 5,0 mV), impedância (300 - 1200 Ω) e limiar de comando (menor que 1,0 V).

Após a cirurgia, os geradores eram programados de acordo com a randomização inicial e era realizada, caso necessária, a otimização terapêutica para tratamento da IC com betabloqueadores e/ou antiarrítmicos. Após a alta hospitalar, os pacientes eram encaminhados para visita ambulatorial de rotina no 15º dia pós-operatório, para checar uso de medicações e ferida operatória, além de realização de radiografia de tórax de controle (figura 5).

Figura 3 – Gerador de MP Entovis DR-T (Biotronik) e eletrodo de fixação ativa (tipo “screw-in”) Safio (Biotronik), antes e após a exteriorização do parafuso de fixação, utilizados para implante nos pacientes do estudo

Figura 4 – Programador de marca-passo Ranamic (Biotronik) utilizado para avaliação dos parâmetros do MP durante cirurgia de implante e nas avaliações subsequentes

Figura 5 – Radiografia de tórax demonstrando posição dos eletrodos septal “S” e apical “P”; Projeção pósterio-anterior (em A) e oblíqua anterior esquerda (em B). Neste caso, por exemplo, observa-se que o eletrodo septal está um pouco abaixo das áreas para-Hissiana ou subpulmonar. Isto se deve ao fato da posição final ser rotineiramente definida pelo QRS mais estreito na estimulação septal e não, necessariamente pela posição anatômica

3.5 PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO (ESTIMULAÇÃO ARTIFICIAL)

Após o período de pós-operatório inicial de 30 dias, os pacientes eram submetidos à “crossover” de grupos (figura 6).

Figura 6 – Fluxograma de execução do estudo

Os pacientes permaneceram neste modo de estimulação com frequência de 70 PPM durante dois meses, ao final do qual foram submetidos à seguinte sequência de avaliações:

- Avaliação ecocardiográfica transtorácica, semelhante à avaliação inicial, pelo mesmo médico ecocardiografista que realizou o exame inicial do paciente, não sabendo, o médico ecocardiografista, a qual grupo de estimulação o paciente pertencia no momento do exame;
- Avaliação dos parâmetros de sincronia ventricular (conforme descrito mais adiante);

- Avaliação clínica (classe funcional da IC pela NYHA);
- Eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações em repouso, com medidas da duração do QRS estimulado em cada posição de estimulação, através do uso do eletrocardiógrafo digital TEB ECGPC (figura 7);
- Avaliação dos parâmetros do MP (medidas de limiares de comando, sensibilidade e impedância dos eletrodos).

Ao final da avaliação, os pacientes foram submetidos à “crossover” de grupos, ou seja, aqueles em estimulação ventricular septal foram alocados no grupo de estimulação ventricular apical e vice-versa.

Figura 7 – Eletrocardiógrafo digital TEB ECGPC utilizado para avaliação eletrocardiográfica dos pacientes do estudo

Os pacientes foram mantidos no novo modo de estimulação com frequência de 70 PPM por mais dois meses, e ao final desse período foram submetidos novamente à avaliação ecocardiográfica transtorácica, clínica e avaliação do MP. Ao final da avaliação, todos os pacientes foram mantidos sob estimulação ventricular bifocal com frequência de 70 PPM, conforme conduta preconizada no setor de Marca-passo do IDPC.

As avaliações clínica, eletrocardiográfica e ecocardiográfica foram realizadas por médicos dos respectivos setores responsáveis no IDPC, sem o conhecimento de qual modo de estimulação o paciente estava submetido naquele momento.

Os dados referentes a cada avaliação foram registrados em formulário individual pelo médico responsável pela pesquisa.

3.6 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE SINCRONIA CARDÍACA

As imagens ecocardiográficas foram adquiridas em um aparelho de ultrassonografia Vivid 7 (GE Healthcare) com um transdutor M4S e posteriormente analisadas no software EchoPAC (GE Healthcare). Foram gravados pelo menos três ciclos cardíacos estimulados sendo que as imagens bidimensionais foram gravadas com pelo menos 40 *frames/s* e as imagens com Doppler tecidual colorido (TDI) com mais de 100 *frames/s* para

otimizar a posterior análise ecocardiográfica. O ECG foi monitorado de forma contínua, a fim de eliminar ciclos extrassistólicos ou pós extrassistólicos.

Para análise da dissincronia utilizaram-se várias técnicas ecocardiográficas: Doppler convencional, Doppler tecidual e análise do “strain” por “speckle tracking”. Para análise da dissincronia interventricular utilizou-se a diferença de tempo entre o atraso eletromecânico dos ventrículos direito e esquerdo. Sendo o atraso eletromecânico de cada ventrículo calculado por meio do período pré ejetivo aórtico e pulmonar (tempo do início do complexo QRS até o início do fluxo sistólico aórtico e pulmonar, respectivamente).

Para avaliação da dissincronia intraventricular longitudinal do VE por meio do Doppler tecidual foram utilizados doze segmentos das três janelas apicais padrão (três, duas e quatro câmaras). Foram reconstruídas curvas do pico de velocidade sistólica miocárdica. O tempo do início do complexo QRS até o pico de velocidade sistólica miocárdica foi identificado nestes doze segmentos miocárdicos. Os critérios utilizados para avaliação de dissincronia neste método foram o atraso de ativação entre as paredes septal e posterior (“septal-posterior delay”) e o desvio-padrão de todos os doze segmentos analisados (índice de Yu)⁴¹.

A avaliação da sincronia por meio de “strain” bidimensional foi realizada utilizando a imagem do eixo curto do ventrículo esquerdo ao nível dos músculos papilares⁴². Foi traçado o contorno do endocárdio ao final da sístole e o “strain” radial foi automaticamente analisado. O endocárdio foi

dividido em seis segmentos com obtenção das correspondentes curvas de “strain-tempo” para cada segmento (anterior, ântero-septal, ínfero-septal, inferior, lateral e posterior). Dissincronia radial foi definida como o intervalo entre a contração máxima dos segmentos ântero-septal e posterior maior ou igual a 130 ms^{42, 43}.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis obtidas foram divididas em categóricas e contínuas e a análise estatística realizada através do uso dos programas SPSS para Windows versão 20.0 (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos) e Excel para Windows. As variáveis categóricas foram expressas em percentual enquanto que as variáveis contínuas como média e desvio padrão. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição normal. As comparações entre os grupos 1 e 2 (septal vs. apical) foram realizadas através do uso do teste *t* pareado de Student. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Entre Agosto/2013 e Novembro/2015, 33 pacientes foram selecionados para o estudo. Três pacientes foram excluídos devido à janela acústica ecocardiográfica inadequada, que impossibilitava a análise dos parâmetros de sincronia ventricular. Outros cinco pacientes foram excluídos por falha em completar o seguimento completo do estudo. Destes, dois pacientes tiveram piora importante do quadro de insuficiência cardíaca, necessitando hospitalização, sendo optado por mantê-los em modo de estimulação bifocal de VD, modo este sabidamente mais benéfico em portadores de insuficiência cardíaca. Assim, 25 pacientes foram incluídos na análise dos resultados.

Todos os pacientes foram operados pelo investigador principal, sob a supervisão do orientador do estudo. Não ocorreram complicações decorrentes da cirurgia, tanto no momento cirúrgico imediato quanto no período de seguimento clínico.

As características clínicas como idade, patologias de base e uso de medicações, assim como a avaliação de risco de tromboembolismo pela fibrilação atrial, medidas pelos escores CHADS₂⁴⁴ e CHA₂DS₂VASC⁴⁵, encontram-se descritas na tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas iniciais dos pacientes.

Parâmetro clínico	Número	Percentual
Idade (anos) *	69,2 ± 9,4	
Gênero (masculino)	14	56%
Frequência ventricular (BPM) *	52,2 ± 9,7	

Parâmetro clínico	Número	Percentual
Comorbidades		
Hipertensão arterial sistêmica	17	68%
Diabetes mellitus	4	16%
AVC / AIT prévio	6	24%
Escore CHADS ₂ (pontos) *	2,7 ± 1,2	
Escore CHA ₂ DS ₂ VASC (pontos) *	4,0 ± 1,6	
Etiologia		
Isquêmica	5	20%
Chagásica	14	56%
Outras	6	24%
Bloqueio AV total	5	20%
Distúrbio de condução intraventricular		
Bloqueio de ramo direito	9	36%
Bloqueio de ramo esquerdo	5	20%
Outros distúrbios de condução	11	44%
Medicações em uso		
IECA ou BRA	20	80%
Betabloqueador	9	36%
Antagonista aldosterona	8	32%
Diuréticos de alça	19	76%
Antiarrítmicos	5	20%
Anticoagulantes orais	13	52%
Ácido acetilsalicílico	12	48%

* Valores expressos em média ± desvio padrão

IECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA – Bloqueadores dos receptores de angiotensina

4.1 ANÁLISE DA CLASSE FUNCIONAL

O parâmetro de classe funcional da IC (NYHA) foi avaliado previamente ao implante do MP e após completado o período de randomização, tanto na posição septal quanto na posição apical. A comparação entre a classe funcional nos diversos momentos do estudo está exposta na figura 8.

Figura 8 – Comparação da classe funcional (NYHA) pré implante e após estimulação em posições septal e apical (os valores da classe funcional estão descritos como média ± desvio padrão)

4.2 ANÁLISE DA DURAÇÃO DO QRS

De forma semelhante à avaliação da classificação funcional, a duração do QRS foi realizada previamente ao implante do MP e após estimulação septal e apical; conforme detalhado na figura 9.

Figura 9 – Comparação da duração do QRS pré implante e após estimulação em posições septal e apical (os valores de QRS estão descritos como média $\pm$ desvio padrão)

4.3 ANÁLISE DOS PARÂMETROS DO MARCA-PASSO

Foi realizada avaliação para determinação do percentual médio de estimulação ventricular durante as fases de estimulação septal e apical. Durante o período de estimulação septal a porcentagem média de estimulação ventricular foi de $94,5 \pm 3,9\%$, enquanto que durante o período de estimulação apical esse percentual médio foi de $95,2 \pm 5,6\%$. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao percentual de estimulação ventricular entre as duas posições ($p = 0,19$). Observou-se ainda que 15 pacientes se tornaram dependentes da estimulação cardíaca artificial ou possuíam frequência de escape ventricular inferior à 40 BPM.

Os parâmetros de sensibilidade (onda R medida), impedância e limiar de comando foram obtidas no momento do implante do MP (considerada medida aguda) e durante as avaliações subsequentes do dispositivo, ao final de cada período da randomização (considerada medida crônica). Os resultados da avaliação encontram-se sumarizados nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Comparação dos parâmetros dos eletrodos nas configurações unipolar e bipolar em posição septal e apical no momento do implante do marca-passo.

	Estimulação septal	Estimulação apical	<i>p</i>
Sensibilidade (onda R em mV)			
Unipolar	8,2 ± 3,4	8,5 ± 3,9	0,34
Bipolar	10,2 ± 3,6	10,5 ± 3,9	0,35
Impedância (Ω)			
Unipolar	496 ± 90	588 ± 170	0,011
Bipolar	676 ± 97	767 ± 175	0,015
Limiar de comando (V)			
Unipolar	0,40 ± 0,10	0,42 ± 0,11	0,24
Bipolar	0,52 ± 0,14	0,56 ± 0,14	0,11

Os valores da estimulação septal e apical estão descritos como média ± desvio padrão

Tabela 3 – Comparação dos parâmetros dos eletrodos nas configurações unipolar e bipolar em posição septal e apical ao final do período de randomização.

	Estimulação septal	Estimulação apical	p
Sensibilidade (onda R em mV)			
Unipolar	8,9 ± 3,2	9,3 ± 3,8	0,15
Bipolar	10,6 ± 3,4	11,1 ± 4,1	0,21
Impedância (Ω)			
Unipolar	428 ± 77	419 ± 51	0,25
Bipolar	616 ± 88	596 ± 50	0,11
Limiar de comando (V)			
Unipolar	0,53 ± 0,13	0,59 ± 0,15	0,03
Bipolar	0,74 ± 0,24	0,77 ± 0,18	0,28

Os valores da estimulação septal e apical estão descritos como média ± desvio padrão

4.4 ANÁLISE DOS PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

Os diâmetros sistólico e diastólico do VE, volumes finais sistólico e diastólico do VE, assim como a FEVE pelo método biplanar foram realizadas no período pré implante e após cada fase de randomização (septal e apical).

Os resultados obtidos com a estimulação septal demonstraram menores diâmetros e volumes do VE quando comparados com os valores obtidos após estimulação apical (tabela 4).

Tabela 4 – Comparação dos diâmetros e volumes finais do VE durante estimulação septal e apical.

	Estimulação septal	Estimulação apical	<i>p</i>
Diâmetro final do VE (mm)			
Diastólico	57,6 ± 5,8	58,8 ± 6,5	0,04
Sistólico	43,9 ± 6,7	45,7 ± 6,1	0,02
Volume final do VE (mL)			
Diastólico	106,0 ± 29,7	116,7 ± 33,1	< 0,001
Sistólico	63,3 ± 23,3	72,2 ± 26,4	< 0,001

Os valores da estimulação septal e apical estão descritos como média ± desvio padrão

A FEVE pelo método biplanar de Simpson foi comparada entre o período pré implante do MP e após cada período de randomização (figura 10).

Figura 10 – Comparação da FEVE pelo método biplanar de Simpson pré implante e após estimulação em posições septal e apical (os valores da FEVE estão descritos como média $\pm$ desvio padrão)

A análise dos parâmetros de sincronia ventricular foi dividida em análise da dissincronia interventricular e da dissincronia intraventricular. Como apenas cinco pacientes possuíam ritmo de base com frequência ventricular regular (FA com bloqueio AV total), não foi possível a

comparação dos índices de sincronia ventricular pré e pós implante de MP. Assim sendo, foi comparada apenas o grau de dissincronia após estimulação septal e apical.

A dissincronia interventricular, que ocorre quando a diferença entre o tempo de ejeção aórtica menos o tempo de ejeção pulmonar é superior a 40 ms, esteve presente em apenas dois pacientes durante a estimulação em posição septal, enquanto que esteve presente em 14 pacientes durante estimulação em posição apical de VD. Os resultados da comparação entre os grupos septal e apical com relação à dissincronia interventricular encontram-se dispostos na tabela 5.

Tabela 5 – Comparação dos parâmetros de dissincronia interventricular entre os grupos de estimulação septal e apical.

	Estimulação septal	Estimulação apical	p
Tempo de ejeção pulmonar (ms)	145,9 ± 33,7	154,1 ± 26,0	0,11
Tempo de ejeção aórtica (ms)	165,4 ± 28,5	196,9 ± 22,4	< 0,001
Diferença (ms)	19,5 ± 13,9	42,8 ± 26,6	< 0,001

Os valores da estimulação septal e apical estão descritos como média ± desvio padrão

A dissincronia intraventricular foi avaliada através de três medidas: medida do atraso de contração entre as paredes posterior do VE e parede septal (“septal-posterior delay”), índice de Yu e “strain” radial. Quando avaliada o “septal-posterior delay”, foi observado que seis pacientes possuíam dissincronia quando da estimulação septal enquanto que 15 pacientes a possuíam durante estimulação em posição apical. Quando avaliado o índice de Yu, 11 pacientes possuíam dissincronia intraventricular no grupo septal enquanto que este número era de 22 pacientes quando da estimulação apical de VD. Quando avaliado o “strain” radial, foi observado que oito pacientes possuíam dissincronia quando da estimulação septal enquanto que 19 pacientes a possuíam durante estimulação em posição apical. Os resultados da comparação dos grupos em relação à dissincronia intraventricular encontram-se descritos na tabela 6.

Tabela 6 – Comparação dos parâmetros de dissincronia intraventricular entre os grupos de estimulação septal e apical.

	Estimulação septal	Estimulação apical	<i>p</i>
Septal-posterior delay (ms)	33,1 ± 28,7	80,7 ± 46,2	< 0,001
Índice de Yu (ms)	33,4 ± 8,6	50,2 ± 14,0	< 0,001
Strain radial (ms)	78,8 ± 57,1	137,2 ± 50,2	< 0,001
Os valores da estimulação septal e apical estão descritos como média ± desvio padrão			

DISCUSSÃO

O presente estudo prospectivo, randomizado, controlado, duplo-cego (o paciente e o médico ecocardiografista que realizou o exame não sabiam a que grupo pertenciam), com comparação intrapaciente, teve como objetivo principal a análise dos parâmetros ecocardiográficos de sincronia cardíaca durante estimulação cardíaca artificial em posição septal e apical de VD.

O estudo VERBS¹⁴, realizado na década de 1990, apesar de ter mostrado superioridade da estimulação septal em relação à apical, não contava com os modernos recursos de avaliação da dissincronia através da ecocardiografia tecidual. Além disto, uma diferença importante do presente estudo em relação ao VERBS¹⁴ é que a população alvo do presente estudo compreendeu pacientes com indicação de estimulação cardíaca definitiva, portadores de FA permanente e com disfunção ventricular leve ou moderada. Seguindo as diretrizes vigentes, este grupo de pacientes têm indicação de estimulação ventricular unifocal, ou seja, em apenas um ponto do VD. Contudo, devido a estudos publicados desde a década de 1990^{11, 14}, demonstrando superioridade da estimulação bifocal de VD, o serviço de Marca-passo do IDPC adota como rotina este tipo de estimulação, utilizando um gerador de MP bicameral, nesse grupo de pacientes. Esta forma de estimulação também é utilizada como segunda opção ou como “ponte terapêutica” nos casos onde a estimulação biventricular não é possível por via endocárdica, seja por dificuldade de acesso ao seio venoso coronariano ou por impedimento do seu uso^{26, 46}. Outra vantagem da sua utilização também já foi descrita anteriormente e reside no fato da estimulação bifocal promover maior segurança na estimulação artificial, uma vez que garante a

manutenção da estimulação mesmo na eventualidade de perda de comando por um dos eletrodos⁴⁷.

A estimulação bifocal de VD possibilita ainda a análise da estimulação individualizada em cada segmento (septo ou ápice de VD) tomando como controle o próprio paciente. Os pacientes com disfunção moderada/grave, com FEVE $\leq 35\%$, foram excluídos do estudo pois já existem evidências robustas que esse grupo se beneficia mais da estimulação biventricular (ventrículos direito e esquerdo), utilizando um gerador próprio para ressincronização cardíaca ou mesmo um marca-passo AV sequencial com bifurcador alimentando os eletrodos do VD e do VE²⁶.

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Os resultados obtidos indicam que, em relação às características clínicas, houve diferença significativa entre a estimulação septal e a estimulação apical, com melhora da classe funcional da IC (pela NYHA) durante o período de estimulação septal. Outros estudos^{14, 26, 48} já demonstraram a superioridade da estimulação septal sobre a estimulação apical em outras populações, embora a maioria dos estudos não tenha demonstrado melhora significativa na capacidade funcional medida pelo teste de esforço ou teste de caminhada de seis minutos.

A análise das características clínicas do grupo de pacientes demonstrou que diferentemente da maioria dos trabalhos já publicados, onde a maior parte dos pacientes possuía duração de QRS normal

previamente ao implante do MP, nosso grupo de pacientes possuía uma duração média de QRS basal (pré implante) de 132 ms. A associação de um QRS alargado com a disfunção ventricular, mesmo que leve ou moderada, torna nosso grupo de pacientes caracterizado como portadores de miocardiopatia mais avançada, o que justificava a utilização da estimulação bifocal ao fim do período de randomização.

Quanto à etiologia da IC, a cardiomiopatia chagásica foi a mais prevalente. A terapia para IC foi otimizada em todos os pacientes do estudo, o que foi possível em muitos após implante do MP, pois estes apresentavam-se com quadro de bradicardia importante previamente ao procedimento cirúrgico.

Quando avaliados para o risco de eventos tromboembólicos pelos escores de risco CHADS₂⁴⁴ e CHA₂DS₂VASC⁴⁵, os pacientes possuíam elevado risco para tromboembolismo, sendo que ¼ já tinha apresentado episódio prévio de AVC ou AIT. Apesar do risco elevado de eventos tromboembólicos, apenas 52% dos pacientes estavam recebendo terapia anticoagulante oral previamente ao estudo, o que reflete a realidade do nosso meio. Ao final do estudo, 84% dos pacientes estavam em uso de anticoagulantes orais e os demais haviam interrompido a medicação por contraindicação à anticoagulação.

5.2 PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DOS ELETRODOS EM POSIÇÃO SEPTAL E APICAL

A avaliação no período pós-operatório imediato dos parâmetros de sensibilidade e limiares de comando ventricular dos eletrodos, não mostrou diferenças quando comparados os dois sítios de estimulação. Os parâmetros de impedância se mostraram mais elevados na posição apical. Quando avaliados durante o período de acompanhamento, os parâmetros dos eletrodos não demonstraram diferença significativa, a exceção do limiar de comando em modo unipolar, onde menores valores para a estimulação septal foram obtidos. Estes resultados estão de acordo com a literatura^{29, 30, 31, 36}.

Muito se debateu a respeito da segurança desses parâmetros em relação a estimulação septal, isto devido a relatos de maiores índices de complicação com eletrodos situados nesta posição. Contudo, após desenvolvimento de trabalhos específicos para avaliação destes parâmetros, ficou consolidada a inexistência de diferenças significativas entre a posição septal e apical^{27, 49}.

5.3 DURAÇÃO DO QRS ESTIMULADO

A duração do QRS estimulado, tanto na posição septal quanto na posição apical, teve aumento significativo em relação ao QRS basal do paciente; com a estimulação em ápice de VD levando a um aumento

adicional na duração do QRS estimulado quando comparado com a posição septal. Isto leva a um maior atraso na ativação ventricular causada pela estimulação artificial, o que prejudica ainda mais a mecânica contrátil dos ventrículos, gerando dissincronia e conseqüentemente mais disfunção ventricular^{5, 50, 51, 52, 53, 54}.

No estudo de coorte PREDICT-HF⁵⁵ observou-se que, após divisão em subgrupos de acordo com a duração do QRS estimulado, os pacientes com QRS > 160 ms apresentavam queda significativa da FEVE quando comparados com os com QRS < 160 ms, e que os portadores de QRS > 190 ms apresentavam maiores índices de hospitalização por IC. Assim, o serviço de Marca-passo do IDPC e outros autores^{16, 34, 56, 57} postulam que deve-se buscar sempre a duração de QRS estimulado mais estreito e não apenas a posição anatômica ideal, pois já foi descrita correlação entre a menor duração de QRS estimulado com melhores desfechos clínicos e ecocardiográficos^{55, 58, 59, 60}.

Na rotina do serviço de Marca-passo do IDPC, nos pacientes com cardiopatia leve ou moderada, quando se procura o QRS mais estreito na posição septal e eventualmente se obtém a estimulação Hissiana com QRS normal ou muito estreito, o implante é concluído sem a necessidade do segundo eletrodo que seria colocado em posição apical. Entretanto, é de conhecimento geral que a estimulação Hissiana é pouco reprodutível de forma que não pode ser considerada como uma solução real para todos os casos, sendo totalmente inadequada para aqueles com bloqueios de ramo subjacentes.

5.4 AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO

A FEVE medida pelo método biplanar de Simpson demonstrou, no presente estudo, uma tendência à piora da função sistólica após o início da estimulação ventricular em posição septal, porém, houve uma piora muito mais importante e estatisticamente significativa com a estimulação apical. O aumento da duração do QRS estimulado em relação ao QRS basal do paciente, menor com a estimulação septal e maior com a estimulação apical, pode explicar esse comportamento da FEVE. Existe correlação entre a duração do QRS estimulado e a função sistólica; quanto maior a duração do QRS estimulado, maior a disfunção sistólica gerada. Assim, como a estimulação em posição septal levou a um menor aumento na duração do QRS, seria esperado o menor efeito deletério na função sistólica de VE. Quando comparadas as posições septal e apical observamos que a estimulação em região septal levou a uma FEVE significativamente superior ($p < 0,001$).

Ainda com respeito à estimulação septal, muitos estudos que se propuseram a randomizar pacientes para estimulação nessa posição falharam em atingir o ponto ideal de estimulação. Domenichini et al.⁶¹ observaram que dos 28 pacientes randomizados para o grupo septal, apenas em 14 a posição septal pode ser confirmada por métodos de imagem, com os demais pacientes com eletrodos localizados em região anterior e parede livre de VD. Rowe et al.⁶², durante análise de imagens obtidas por tomografia computadorizada, verificaram que dos pacientes

submetidos à implante em região septal pela fluoroscopia, em 70% o eletrodo estava localizado na parede livre (anterior) do VD, 20% na junção ântero-septal e em apenas 10% foi acessada realmente a região septal. No estudo randomizado Protect-Pace⁶³, onde não houve diferença entre a estimulação septal e apical em relação à FEVE, apenas 66% dos 120 pacientes alocados para o grupo septal possuíam realmente o eletrodo nesta posição após revisão do laboratório central do estudo. Muitos desses pacientes permaneceram com eletrodos na parede livre do VD.

A região septal é uma das primeiras porções do VD a ser despolarizada, assim, um eletrodo de MP nesta posição seria capaz de atingir de forma prematura os tecidos de condução intrínseca do coração. A parede livre do VD, de forma contrária, geralmente é uma das últimas áreas do ventrículo a serem ativadas, sendo mais tardia inclusive que a região apical do VD. Assim, a presença de pacientes com estimulação em parede livre do VD prejudicaria de forma importante a análise final do grupo se incluídos juntamente com eletrodos em posição septal de VD. Além disso, a parede livre de VD é uma região reconhecidamente relacionada à maiores índices de complicações cirúrgicas como perfuração de VD e perda de comando pelo eletrodo.

Numa tentativa de padronização eletrocardiográfica da estimulação artificial em região septal, Andrikopoulos et al.⁶⁴ propuseram um algoritmo mostrando que um QRS estimulado predominantemente positivo em V6 e derivações inferiores, com padrão QR, qR ou Qr em aVL sugeriria acesso à região septal de VD. Contudo, os próprios autores reconhecem que o VD

possuí uma anatomia complexa e que o uso da fluoroscopia também pode auxiliar no implante do eletrodo em posição septal. Já outros autores^{62, 65} concluíram que a região septal é bastante heterogênea em sua conformação e que o uso de padrões eletrocardiográficos não garante *per se* o implante em região septal de VD.

5.5 AVALIAÇÃO DA SINCRONIA CARDÍACA

A avaliação dos parâmetros de dissincronia interventricular, representados pela diferença entre o tempo de pré ejeção aórtica menos o tempo de pré ejeção pulmonar, demonstraram uma significativa diferença entre os grupos septal vs. apical principalmente no tocante ao tempo de pré ejeção aórtica (representativo da ativação ventricular esquerda). A presença de um maior tempo de pré ejetivo aórtico levou a uma diferença média de 42,8 ms no grupo apical, caracterizando um maior índice de dissincronia interventricular nesse grupo.

Os parâmetros de dissincronia intraventricular também mostraram menores índices de dissincronia no grupo de estimulação septal. Todos os três parâmetros avaliados atingiram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), demonstrando nítida melhora durante estimulação septal de VD.

Com o desenvolvimento tecnológico e o surgimento de novos modelos de aparelhos ecocardiográficos, iniciaram-se na última década os estudos com novos parâmetros para avaliação da função ventricular, quer sejam os parâmetros de sincronia cardíaca. Estudados inicialmente na

estimulação cardíaca no âmbito da IC e ressincronização, logo surgiram trabalhos em pacientes com indicação de estimulação cardíaca convencional. Por serem parâmetros mais refinados que a avaliação genérica da FEVE, são tidos como mais sensíveis na detecção precoce de mudanças na dinâmica de contração ventricular. Assim, podem ser considerados mais acurados como ferramentas de avaliação das mudanças causadas pela estimulação cardíaca artificial.

Mesmo quando avaliados de forma pontual, no momento intra-operatório, Alhous et al.⁵⁶ demonstraram piores índices de dissincronia ventricular em posição apical, com prejuízo na eficácia da contração ventricular esquerda. Zhao et al.³⁵ demonstraram que um período de 30 dias já era suficiente para evidenciar piora nos parâmetros de sincronia cardíaca com a estimulação apical, quando comparada com a septal.

De forma semelhante, outros autores^{31, 33, 34, 57, 60, 66} demonstraram melhores resultados em termos de dissincronia ventricular com eletrodo em posição septal. Também os pacientes com etiologia chagásica se beneficiaram da posição septal, com demonstração de menor dissincronia ventricular, além de menor progressão da doença⁶⁷.

Embora os resultados do estudo Protect-Pace⁶³ não tenham mostrado diferença entre a FEVE, certamente devido a falha no implante septal, seu subestudo⁶⁸ que avaliou os parâmetros ecocardiográficos de sincronia ventricular, demonstrou clara evidência a favor da estimulação em posição septal. A estimulação apical, neste subestudo, foi considerada um fator independente na variação dos índices de sincronia cardíaca.

A avaliação da sincronia radial do VE, realizada no presente trabalho, também foi alvo de estudo de Choudhary et al.⁶⁹ que avaliaram retrospectivamente 30 pacientes e concluíram que a posição tida como não apical apresentou menores índices de dissincronia ventricular que a posição apical.

A dissincronia ventricular, gerada principalmente pela estimulação apical, pode representar o prenúncio de uma piora da FEVE, que posteriormente poderia estar associada a piora dos sintomas de IC, que desencadeariam surgimento de eventos clínicos^{70, 71, 72}. Outros efeitos deletérios também foram associados à presença de dissincronia ventricular e estimulação em posição apical de VD. Cicchitti et al.⁷³ sugeriram que a estimulação apical estaria relacionada à uma piora no padrão de enchimento do VE. Fang et al.⁷⁴ relacionaram a estimulação apical à uma piora no fluxo da artéria descendente anterior. Já Kohno et al.⁷⁵ demonstraram que a estimulação apical levaria a um maior comprometimento hemodinâmico, com maior queda da pressão arterial, quando comparada à estimulação septal, em pacientes submetidos à teste de inclinação (*tilt test*).

5.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo apresentou a limitação de ser realizado em apenas um centro. A experiência adquirida ao longo dos anos em estimulação septal no serviço de Marca-passo do IDPC pode ter influenciado nos resultados obtidos. O pequeno número da amostra foi outra limitação; os critérios de

inclusão, que nos permitiriam analisar a estimulação em posições septal e apical num mesmo paciente, quando avaliados numa população com disfunção sistólica leve a moderada de VE, dificultaram a entrada de pacientes na amostra. Outro aspecto é que no serviço existe a orientação para recuperar o ritmo sinusal, sempre que possível, incluindo a utilização de ablação por radiofrequência da FA, o que reduz o número de candidatos com FA permanente.

Apesar da amostra relativamente pequena, os resultados obtidos apresentaram significância estatística. O tempo curto de avaliação da estimulação unifocal em septo ou ponta de VD também pode ser considerada uma limitação. Entretanto, a estimulação bifocal já é reconhecidamente superior a estimulação em apenas um ponto do VD, principalmente em relação à pacientes portadores de disfunção sistólica de VE. Assim, optamos por um seguimento curto a fim de disponibilizarmos de forma mais precoce aos pacientes a melhor alternativa de estimulação possível, reduzindo o período no qual, presumidamente, seriam menos favorecidos pelo tratamento.

5.7 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

O presente estudo avaliou os efeitos dos diferentes pontos de estimulação cardíaca num mesmo paciente, minimizando o possível efeito placebo decorrente da intervenção clínica e cirúrgica. Assim, os resultados obtidos, com menor dissincronia ventricular e menor prejuízo a FEVE,

corroboram a conduta adotada no serviço de Marca-passo do IDPC, quer seja de utilizar a região com menor duração de QRS estimulado, geralmente obtida em região septal e para-Hissiana do VD, para todos os pacientes submetidos à implante de MP, principalmente se algum grau de disfunção sistólica já está presente previamente ao implante.

CONCLUSÃO

Os dados do presente estudo demonstraram que a estimulação cardíaca artificial em posição septal resultou em menor dissincronia interventricular e intraventricular quando comparada à estimulação convencional em região apical de VD, em pacientes com função sistólica moderadamente comprometida. Foi ainda possível observar que ocorreu uma menor duração do QRS estimulado, assim como um menor declínio da FEVE com a estimulação septal em relação a posição apical. Os parâmetros de programação dos eletrodos não mostraram diferença nas duas posições estudadas, com exceção do limiar de comando em modo unipolar onde a posição septal se mostrou superior. Os resultados deste estudo mostraram-se condizentes com a literatura, fortalecendo a experiência do serviço desde o início da década de 1990, agora sob a luz da ecocardiografia tecidual.

ANEXO

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estimulação cardíaca artificial septal versus estimulação apical: Estudo comparativo dos parâmetros ecocardiográficos de sincronia cardíaca

CENTRO: _____

INVESTIGADOR: Dr. Kleber Oliveira de Souza

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Carlos Pachón Mateos

PACIENTE (INICIAIS / NÚMERO): _____

OBJETIVO DO ESTUDO

O(A) senhor(a) é convidado(a) para participar deste estudo pois apresenta indicação de implante de marca-passo cardíaco definitivo e sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Os sintomas apresentados pela sua doença podem ser diminuídos através do implante do marca-passo cardíaco definitivo bifocal direito, técnica já avaliada e consolidada na literatura médica como opção para o tratamento da sua doença.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso o(a) senhor(a) deseje participar deste estudo, será realizado o implante do marca-passo seguindo a descrição clássica para o implante bifocal direito. Neste caso, não há nenhum risco adicional para o procedimento cirúrgico. Após o implante do marca-passo o senhor(a) será submetido à realização de ecocardiograma transtorácico (exame de imagem não invasivo) no dia da cirurgia e avaliação do marca-passo.

Após 30 (trinta) dias da cirurgia o(a) senhor(a) será submetido(a) à nova avaliação do aparelho e consulta clínica. Após esse período o senhor será submetido à novos exames de ecocardiograma e avaliações clínicas após 3 (três) e 5 (cinco) meses da cirurgia.

RISCOS E DESCONFORTOS

O implante do marca-passo seguirá a técnica convencional, sob anestesia local e sedação em ambiente de centro cirúrgico. Os riscos do presente estudo estão restritos ao momento do implante do marca-passo, uma vez que se trata de um procedimento cirúrgico, e assim sendo o paciente está sob risco de complicações inerentes ao mesmo, tais como alergias a medicações, arritmias cardíacas e parada cardíaca. Contudo, a participação neste estudo não submete o senhor(a) a riscos adicionais ao procedimento que estaria indicado independentemente da participação neste estudo.

O desconforto no presente estudo será basicamente a possibilidade de dores no local da ferida operatória, uma vez que a cirurgia será realizada sob anestesia local. As avaliações clínicas, do marca-passo e exames de ecocardiografia não acarretam nenhum tipo de desconforto ao senhor(a).

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

O implante do marca-passo cardíaco bifocal direito apresenta, além do benefício inicial de controle da frequência cardíaca, motivo inicial da indicação de sua cirurgia, a possibilidade de melhora dos sintomas e controle da insuficiência cardíaca. O benefício sobre a insuficiência cardíaca ocorre devido ao fato da estimulação cardíaca bifocal direita melhorar a função ventricular (contração do coração), melhorando assim os sintomas apresentados pelo paciente.

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Caso o senhor(a) não deseje participar do presente estudo, o tratamento para sua doença será fornecido da mesma forma sem nenhum prejuízo ao senhor, recebendo portanto o marca-passo cardíaco bifocal direito, pois esta técnica já é utilizada largamente e de rotina no serviço de Marca-passo do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no tratamento de casos semelhante ao do senhor(a).

CONFIDENCIALIDADE

Se for do desejo do senhor(a) participar deste estudo, todos os seus registros médicos (exames e avaliações) serão conferidos pela equipe médica da pesquisa com a finalidade de fornecer dados para a realização do estudo. Os dados registrados no prontuário do senhor(a) podem ser solicitados pelas autoridades regulatórias e comitês de ética em pesquisa para conferir se o presente estudo está sendo realizado segundo as diretrizes de ética em pesquisa para seres humanos.

Uma vez que o senhor(a) assine o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o senhor(a) está dando permissão para sua participação no estudo. Sua identidade será mantida em sigilo quando os resultados do estudo forem publicados, uma vez que apenas os dados referentes à sua doença e tratamento serão divulgados.

As informações geradas por seus exames e avaliações serão armazenadas em um computador onde não serão permitidos acessos de pessoas além da equipe de pesquisa.

Se o(a) senhor(a) possuir um médico fora das dependências do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, ele será informado da sua participação no presente estudo, tendo liberdade para ajuste de medicações sempre que julgar necessário.

NOVOS ACHADOS

Se durante a realização do estudo surgirem quaisquer achados clínicos relevantes que possam alterar seu desejo de participar na pesquisa o(a) senhor(a) será prontamente informado.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

A participação do senhor(a) no presente estudo é voluntária, ou seja, o senhor(a) não receberá nenhuma quantia em dinheiro para participação neste estudo.

A qualquer momento da pesquisa o(a) senhor(a) poderá se recusar a continuar na pesquisa sem necessitar dar nenhuma explicação e sem nenhum prejuízo ao acompanhamento ou tratamento.

A equipe de pesquisa poderá também encerrar sua participação no estudo por quaisquer motivos que considerarem adequados, independentemente do seu consentimento. O motivo para encerramento da participação na pesquisa será explicado ao(à) senhor(a) e seus familiares, podendo ser devido à alguma alteração médica que possa colocá-lo(la) em risco de outras complicações se mantiver a participação no estudo, ou ainda outras questões administrativas. Caso isso ocorra, seu acompanhamento e tratamento ainda será realizado pelo seu médico além do serviço de Marca-passo do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

TRATAMENTO MÉDICO/INDENIZAÇÃO

O marca-passo do estudo e os exames complementares do presente estudo serão fornecidos ao(à) senhor(a) sem nenhum custo através do Ministério da Saúde do Brasil. Os custos de seu tratamento regular durante o estudo não serão arcados pelo Centro de Pesquisa.

Em relação à qualquer dano direto ou indireto causado pelo presente estudo clínico, o Dr. Kleber Oliveira de Souza assume a responsabilidade por lei por tais danos, desde que:

- Fique determinado que o dano causado está relacionado com os procedimentos deste estudo;
- Todas as pessoas e instituições envolvidas tenham seguido as exigências do estudo;
- A equipe médica tenha agido de acordo com a prática científica e técnicas e conhecimentos atualmente aceitos.

Ao assinar esse termo o(a) senhor(a) não abre mão de nenhum direito legal.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Em caso de alguma dúvida a respeito de qualquer aspecto da pesquisa o(a) senhor(a) pode entrar em contato com o Dr. Kleber Oliveira de Souza imediatamente através do telefone (11) 5085-6254; (11) 5085-6061 ou pelo celular (11) 98780-9477. Ainda, o(a) senhor(a) poderá entrar em contato com o Comitê em Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no telefone (11) 5085-6040 para o esclarecimento de alguma dúvida relativa aos seus direitos em relação à sua participação no estudo.

Uma cópia deste termo será entregue ao(à) senhor(a), sendo que a original será armazenada no seu prontuário de pesquisa.

Desta forma, declaro que li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas possíveis dúvidas foram esclarecidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos relacionados ao estudo aos quais serei submetido e aos possíveis riscos e desconfortos que poderei apresentar durante o decorrer da pesquisa. As alternativas à minha participação na pesquisa também foram esclarecidas. Assim sendo, concordo voluntariamente em fornecer o meu consentimento para participar deste estudo clínico.

Paciente: _____ RG: _____

Data: _____ Hora: _____

Assinatura: _____

Testemunha: _____ RG: _____

Data: _____ Hora: _____

Assinatura: _____

Assinatura do Investigador: _____ Data: _____ Hora: _____

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furman S, Schwedel JB. An intracardiac pacemaker for Stokes-Adams seizures. *N Engl J Med* 1959; 261: 943-8.
2. Melo CS, Cardinalli Neto A, Silva LM, Sousa RC, Aquilino O, Silva Júnior O, et al. "A fantástica história da eletroterapia, eletrocardiografia e estimulação cardíaca artificial". *In: Melo, CS. Temas de marcapasso. 4ª ed. São Paulo: Leitura Médica Ltda., 2011, pp. 43-113.*
3. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ, Griffin JC, Chin MC, Finkbeiner WE, et al. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *JACC* 1994; 24 (1); 225-32.
4. Tanabe A, Mohri T, Ohga M, Yoshiga O, Hidaka Y, Ikeda H, et al. The effects of pacing-induced left bundle branch block on left ventricular systolic and diastolic performances. *JPN Heart J* 1990; 31: 309-17.
5. Vassalo JA, Cassidy DM, Miller JM, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1228-33.
6. Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, Leung YL, Ho WY, et al. Functional abnormalities with permanent right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1451-8.
7. Pachón Mateos JC, Pachón Mateos JC, Pachón Mateo EI, Vargas RNA. "Síndrome do QRS largo e síndrome ventricular do marcapasso:

uma nova fase da estimulação cardíaca artificial". *In*: Melo, CS. Temas de marcapasso. 3ª ed. São Paulo: Casa Editorial Lemos, 2007, pp. 365-77.

8. Silva Jr. O, Melo CS, Marra M, Tomaz AA, Pachón Mateos JC, Pachón Mateos JC. Estudo da variação dos parâmetros eletrofisiológicos na estimulação ventricular septal direita em chagásicos. *Relampa* 2007; 20(2): 79-89.
9. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, Gumber D, Kwon DH, Rickard JW, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm* 2016; 13 (12): 2272-8.
10. Kormann DS, Jatene AD. Triângulo eletrodo-vértebro-diafragmático no posicionamento de eletrodo endocavitário para marcapasso cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 1977; 39 (supl. II): 380.
11. Pachón Mateos JC, Albornoz RM, Pachón Mateo EI, Gimenez VM, Pachón Mateos JC, Santos Filho ER. Estimulação ventricular direita bifocal no tratamento da miocardiopatia dilatada com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73 (6): 485-91.
12. Takagi Y, Dumpis Y, Usui A, Maseki T, Watanabe T, Yasuura K. Effects of proximal ventricular septal pacing on hemodynamics and ventricular activation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1777-81.

13. Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL, Coyne EP, Walton MC, Paul DL, et al. Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol* 1997; 79: 209-12.
14. Pachón Mateos JC, Pachón Mateo EI, Albornoz RM, Pachón Mateos JC, Kormann DS, Gimenes VM, et al. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24 (9); 1369-76.
15. Mera F, De Lurgio DB, Patterson RE, Merlino JD, Wade ME, León AR. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after His-bundle ablation for refractory atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1234-9.
16. Schwaab B, Frohlig G, Alexander C, Kindermann M, Hellwig N, Schwerdt H, et al. Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 317-23.
17. Victor F, Leclercq C, Mabo P, Pavin D, Deviller A, Place C, et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 311-6.
18. Gold MR, Brockman R, Peters RW, Olsovsky MR, Shorofsky SR. Acute hemodynamic effects of right ventricular pacing site and pacing mode in patients with congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000; 85: 1106-9.

19. Burri H, Sunthorn H, Dorsaz PA, Viera I, Shah D. Thresholds and complications with right ventricular septal pacing compared to apical pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: S75-8.
20. Victor F, Mabo P, Mansour H, Pavin D, Daubert JC, de Place C, et al. A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short-term results. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17: 238-42.
21. Muto C, Ottaviano L, Canciello M, Carreras G, Calvanese R, Ascione L, et al. Effect of pacing the right ventricular mid-septum tract in patients with permanent atrial fibrillation and low ejection fraction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18: 1032-6.
22. O'Donnell D, Nadurata V, Hamer A, Kertes P, Mohammed U. Bifocal right ventricular cardiac resynchronization therapies in patients with unsuccessful percutaneous lateral left ventricular venous access. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28 (S1): S27-30.
23. Chudzik M, Piestrzeniewicz K, Klimczak A, Gawlowska J, Oszczygiel A, Wranicz JK, et al. Bifocal pacing in the right ventricle: an alternative to resynchronization when left ventricular access is not possible in end-stage heart failure patients. *Cardiol J* 2010; 17: 35-41.
24. Res JCJ, Bokern MJJA, de Cock CC, van Loenhout T, Bronzwaer PNA, Spierenburg HAM. The BRIGHT study: bifocal right ventricular pacing resynchronization therapy: a randomized study. *Europace* 2007; 9: 857-61.

25. Saeed D, Wafi N, Hawas J, Al-Hamdi A, Marif D. The efficacy of bifocal right ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *Eur Scientific J* 2013; 9 (24): 262-76.
26. Pachón Mateos JC, Pachón Mateos EI, Mattos Barreto RBI. “Estimulação cardíaca na insuficiência cardíaca e ressincronização”. *In: Pachón Mateos JC. Marca-passos, Desfibriladores e Ressincronizadores Cardíacos: Noções Fundamentais para o Clínico. São Paulo: Atheneu; 2014, pp. 209-44.*
27. Pachón Mateos, JC. Estudo comparativo dos parâmetros eletrofisiológicos da estimulação endocárdica septal com a estimulação cardíaca endocárdica convencional [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2012.
28. Kypta A, Steinwender C, Kammler J, Leisch F, Hofmann R. Long-term outcomes in patients with atrioventricular block undergoing septal ventricular lead implantation compared with standard apical pacing. *Europace* 2008; 10: 574-9.
29. Yusu S, Mera H, Hoshida K, Miyakoshi M, Miwa Y, Tsukada T, et al. Selective site pacing from the right ventricular mid-septum – follow-up of lead performance and procedure technique. *Int Heart J* 2012; 53(2): 113-6.
30. Flevari P, Leftheriotis D, Fountoulaki K, Panou F, Rigopoulos AG, Paraskevaidis I, et al. Long-term nonoutflow septal versus apical right

ventricular pacing: relation to left ventricular dyssynchrony. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 354-62.

31. Takemoto Y, Hasebe H, Osaka T, Yokoyama E, Kushiya Y, Suzuki T, et al. Right ventricular septal pacing preserves long-term left ventricular function via minimizing pacing-induced left ventricular dyssynchrony in patients with normal baseline QRS duration. *Circ J* 2009; 73: 1829-35.
32. Cano O, Osca J, Sacho-Tello MJ, Sánchez JM, Ortiz V, Castro JE, et al. Comparison of effectiveness of right ventricular septal pacing versus right ventricular apical pacing. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1426-32.
33. Inoue K, Okayama H, Nishimura K, Saito M, Yoshii T, Hiasa G, et al. Right ventricular septal pacing preserves global left ventricular longitudinal function in comparison with apical pacing – analysis of speckle tracking echocardiography. *Circ J* 2011; 75: 1609-15.
34. Yoshikawa H, Suzuki M, Tezuka N, Otsuka T, Sugi K. Differences in left ventricular dyssynchrony between high septal pacing and apical pacing in patients with normal left ventricular systolic function. *J Cardiol* 2010; 56: 44-50.
35. Zhao Q, Wo JS, Guo J, Cai SL. Evaluation of cardiac function by pacing at different right ventricular sites in patients with third-degree atrioventricular block using Doppler ultrasound. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (5): 6822-8.

36. Weizong W, Zhongsu W, Yujiao Z, Mei G, Jiangrong W, Yong Z, et al. Effects of right ventricular nonapical pacing on cardiac function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36: 1032-51.
37. Hussain MA, Furuya-Kanamori L, Kaye G, Clark J, Doi SAR. The effect of right ventricular apical and nonapical pacing on the short- and long-term changes in left ventricular ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38 (9): 1121-36.
38. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Society Echocardiography* 2005; 18: 1440-63.
39. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice; American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *Heart Rhythm* 2008; 5 (6): 934-55.

40. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, et al. 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.
41. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, Chan HC, Chan YS, Yip GW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (5): 677-84.
42. Gorcsan III J, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting – a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Society Echocardiography* 2008; 21 (3): 191-213.
43. Gorcsan III J, Tanabe M, Bleeker GC, Sulffoletto MS, Thomas NC, Saba S, et al. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (15): 1476-83.
44. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: incidence, prevalence, and prediction of stroke using the congestive heart failure, hypertension, age > 75, diabetes mellitus, and prior stroke

or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J* 2008; 156 (1): 57-64.

45. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *Chest* 2010; 137 (2): 263-72.
46. Alhous MHA, Small GR, Hannah A, Hillis G, Frenneaux M, Broadhurst PA. Right ventricular septal pacing as alternative for failed left ventricular lead implantation in cardiac resynchronization therapy candidates. *Europace* 2015; 17: 94-100.
47. Souza KO, Pachón Mateos JC, Pachón Mateos JC, Albornoz RM. Estimulação cardíaca bifocal de segurança: relato de caso e revisão da literatura. *Relampa* 2014; 27 (1): 46-8.
48. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Piccinino C, Plebani L, et al. Prevention of ventricular dyssynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1938-45.
49. Klein N, Pfeiffer D, Klein M. Right apical, biventricular and right high septal ventricular pacing: a comparison of procedural burden and long term electrical performance. *Arch Med* 2015; 8 (1): 1-7.

50. Dabrowska-Kugacka A, Lewicka-Nowak E, Tybura S, Wilczek R, Staniewicz J, Zagrodzon P, et al. Survival analysis in patients with preserved left ventricular function and standard indications for permanent cardiac pacing randomized to right ventricular apical or septal outflow tract pacing. *Circ J* 2009; 73: 1812-9.
51. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Europace* 2012; 14: 81-91.
52. Pachón Mateos JC, Pachón Mateo EI, Pachón Mateos JC. Right ventricular apical pacing: the unwanted model of cardiac stimulation? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7 (7): 789-99.
53. Zou C, Song J, Li H, Huang X, Liu Y, Zhao C, et al. Right ventricular outflow tract septal pacing is superior to right ventricular apical pacing. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001777.
54. Catanzariti D, Maines M, Manica A, Angheben C, Varbaro A, Vergara G. Permanent His-bundle pacing maintains long-term ventricular synchrony and left ventricular performance, unlike conventional right ventricular apical pacing. *Europace* 2013; 15: 546-53.
55. Chen S, Yin Y, Lan X, Liu Z, Ling Z, Su L, et al. Paced QRS duration as a predictor for clinical heart failure events during right ventricular apical pacing in patients with idiopathic complete atrioventricular block: results from an observational cohort study (PREDICT-HF). *Eur J Heart Failure* 2013; 15: 352-9.

56. Alhous MHA, Small GR, Hannah A, Hillis GS, Broadhurst P. Impact of temporary right ventricular pacing from different sites on echocardiographic indices of cardiac function. *Europace* 2011; 13: 1738-46.
57. Wang F, Shi H, Sun Y, Wang J, Yan Q, Jin W, et al. Right ventricular outflow pacing induces less regional wall motion abnormalities in the left ventricle compared with apical pacing. *Europace* 2012; 14: 351-7.
58. Sakatani T, Sakamoto A, Kawamura K, Tanigaki T, Tsubakimoto Y, Isodono K, et al. Clinical outcome after permanent pacemaker implantation in patients with a high percentage of ventricular pacing. *Int Heart J* 2015; 56 (6): 622-5.
59. Kronborg MB, Mortensen PT, Poulsen SH, Gerdes JC, Jensen HK, Nielsen JC. His or para-His pacing preserves left ventricular function in atrioventricular block: a double-blind, randomized, crossover study. *Europace* 2014; 16: 1189-96.
60. Molina L, Sutton R, Gandoy W, Reyes N, Lara S, Limón F, et al. Medium-term effects of septal and apical pacing in pacemaker-dependent patients: a double-blind randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 207-14.
61. Domenichini G, Sunthorn H, Fleury E, Foulkes H, Stettler C, Burri H. Pacing of the interventricular septum versus the right ventricular apex: a prospective, randomized study. *Eur J Int Med* 2012; 23: 621-7.

62. Rowe M, Moore P, Pratap J, Coucher J, Gould P, Kaye G. Surface ECG and fluoroscopy are not predictive of right ventricular septal lead position compared to cardiac CT. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017; 40 (5): 537-44.
63. Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, Pollock L, Graham L, Pouliot E et al. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. *Eur Heart J* 2015; 36: 856-62.
64. Andrikopoulos G, Tzeis S, Asbach S, Semmler V, Lennerz C, Solzbach U, et al. A stepwise electrocardiographic algorithm for differentiation of mid-septal vs. apical right ventricular lead positioning: the SPICE ECG substudy. *Europace* 2015; 17: 915-20.
65. Ng ACT, Allman C, Vidaic J, Tie H, Hopkins AP, Leung DY. Long-term impact of right ventricular septal versus apical pacing on left ventricular synchrony and function in patients with second- or third-degree heart block. *Am J Cardiol* 2009; 103 (8): 1096-101.
66. Bai M, Li Q, Jiang G, Zhang L, Wang T, Zhang Z. Comparison of effectiveness of right ventricular mid-septal pacing vs. apical pacing: a randomized-controlled trials. *Eur Heart J* 2016; 18: 12-18.
67. Silva Júnior O, Borges MCC, Melo CS, Nascente GAN, Correia D. Alternative sites for right ventricular pacing in Chagas disease: a comparative study of the mid-septum and inflow tract. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 1166-73.

68. Saito M, Kaye G, Negishi K, Linker N, Gammage M, Kosmala W, et al. Dyssynchrony, contraction efficiency and regional function with apical and non-apical RV pacing. *Heart* 2015; 101: 600-8.
69. Choudhary D, Chaurasia AK, Kumar SM, Arulkumar A, Thajudeen A, Namboodiri N, et al. Radial left ventricular dyssynchrony by speckle tracking in apical versus non apical right ventricular pacing – evidence of dyssynchrony on medium term follow up. *J Cardiovasc Thorac Res* 2016; 8 (1): 20-5.
70. Ahmed M, Gorcsan J, Marek J, Ryo K, Haugaa K, Ludwig DR, et al. Right ventricular apical pacing-induced left ventricular dyssynchrony is associated with a subsequent decline in ejection fraction. *Heart Rhythm* 2014; 11 (4): 602-8.
71. Auger D, Hoke U, Marsan NA, Tops LF, Leong DP, Bertini M, et al. Effect of induced LV dyssynchrony by right ventricular apical pacing on all-cause mortality and heart failure hospitalization rates at long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25 (6): 631-7.
72. Leong DP, Mitchell AM, Salna I, Brooks AG, Sharma G, Lim HS, et al. Long-term mechanical consequences of permanent right ventricular pacing: effect of pacing site. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21 (10): 1120-6.
73. Cicchitti V, Radico F, Bianco F, Gallina S, Tonti G, Caterina R. Heart failure due to right ventricular apical pacing: the importance of flow patterns. *Europace* 2016; 18 (11): 1679-88.

74. Fang F, Jin ZN, Li HY, Zhang WJ, Li ZA, Yang Y, et al. Left anterior descending coronary artery flow impaired by right ventricular apical pacing: the role of systolic dyssynchrony. *Int J Cardiol* 2014; 176 (1): 80-5.
75. Kohno R, Abe H, Nakajima H, Hayashi K, Oginosawa Y, Benditt DG. Effects of right ventricular pacing sites on blood pressure variation in upright posture: a comparison of septal vs. apical pacing sites. *Europace* 2016; 18: 1023-9.