

Avaliação Clínica do Desempenho de um Novo Eletrodo Bipolar Endocárdico de Fixação Passiva Revestido com Esteróide^(*)

Rinaldo Costa SANTOS⁽¹⁾ O. T. GRECO⁽²⁾ A. CARDINALI NETO⁽²⁾ R. V. ARDITO⁽¹⁾
E. ALLEGRETTI⁽³⁾

Reblampa 78024-245

Santos R C. Greco O T. Cardinali Neto A. Ardito R V. Allegretti E. Avaliação clínica do desempenho de um novo eletrodo bipolar endocárdico de fixação passiva revestido com esteróide. Reblampa 1999; 12(3): 128-133.

RESUMO: O propósito deste estudo clínico é demonstrar a segurança e eficácia do cabo-eletrodo bipolar modelo 5092 (Medtronic, Inc.), quando usado para estimulação e sensibilidade cardíaca. O estudo verificará também que o cabo-eletrodo modelo 5092 pode ser implantado com sucesso usando as técnicas de manuseio dos cabos-eletrodos padrão. As informações para a manipulação do cabo-eletrodo serão usadas para recomendar procedimentos de implante e para instruções de novos usos ao colocá-lo no mercado. Uma revisão dos métodos de estudo e uma apresentação abrangente dos resultados estão incluídas neste relato. Realizou-se uma avaliação prospectiva do cabo-eletrodo modelo 5092 usando os resultados de estudos clínicos do modelo 5024M como um controle. À semelhança do modelo 5092, o modelo 5024M é também de silicone, bipolar, coaxial, transvenoso, de fixação passiva, e revestido com esteróide. Os dados dos pacientes para o modelo 5092 neste relato foram coletados no implante, na pré-alta hospitalar, e duas semanas, um mês e três meses após o implante. Os dados dos pacientes continuarão sendo coletados até seis meses após o implante e a partir daí a cada seis meses até o final do estudo.

DESCRITORES: eletrodo ventricular, bipolar, envolvido com esteróide.

INTRODUÇÃO

Os cabos-eletrodos de um marcapasso ideal combinam as características de baixo limiar de estimulação e de estabilidade mecânica¹. Novos cabos-eletrodos revestidos com esteróides têm sido desenvolvidos para reduzir o pico de limiar, baixar o limiar crônico e melhorar a sensibilidade.

A propriedade do cabo-eletrodo revestido com

esteróide de reduzir consideravelmente o limiar de estimulação na interface tecido-eletrodo está bem estabelecida. Experiências de implante com esse cabo-eletrodo, em animais e no homem, têm demonstrado limiares de estimulação agudo e crônico muito baixos no átrio e no ventrículo, com eliminação precoce do pico do potencial no pós-operatório².

A função do esteróide (dexametasona fosfato de

(*) 5092, Medtronic, Inc.

(1) Cirurgião Cardíaco.

(2) Cardiologista.

(3) Gerente de Produto - Medtronic, Inc.

IMC- Instituto de Moléstias Cardiovasculares, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência: Rua Castelo D'Água, 3030 - CEP:15.015-210 - C.P. 681 - São José do Rio Preto - SP - Brasil.

Trabalho recebido em 03/1999 e publicado em 09/1999.

sódio) na interface tecido-eletrodo não é completamente compreendida, mas se acredita que tenha um efeito estabilizante na membrana de falsos macrófagos dentro dos poros e na superfície do cabo-eletrodo³. Supõe-se que os macrófagos dentro da cápsula fibrosa tenham maior tempo de vida com pequena movimentação em torno do anel⁴. O esteróide evita o atraso na liberação lisossomal, reduzindo a liberação dos oxidantes, radicais livres, enzimas hidrolíticas e outros mediadores inflamatórios que podem danificar o miócito. Este dano ao miócito é provavelmente o responsável pelo maior aumento no limiar de estimulação. Em um estudo clínico duplo-cego que comparou cabos-eletrodos idênticos com e sem esteróide, os limiares de estimulação após os dois primeiros dias pós-implante foram significativamente menores para aqueles com esteróide, confirmando a atuação adequada desta substância⁵.

OBJETIVOS DO ESTUDO

O protocolo de estudo foi desenvolvido para testar o cabo-eletrodo atrial modelo 5592 simultaneamente com o modelo 5092. Os cabos-eletrodos foram implantados em pares e avaliados separadamente.

A) *Objetivos primários:*

1) demonstrar a segurança do modelo 5092 com relação às reações adversas tardias relacionadas ao cabo-eletrodo.

2) demonstrar a segurança do modelo 5092 com relação às complicações relacionadas ao eletrodo.

3) demonstrar o desempenho elétrico do modelo 5092 nas medidas de limiar de largura de pulso, sensibilidade e impedância.

4) verificar as condições de maneabilidade do cabo-eletrodo.

B) *Objetivos secundários:*

Os objetivos secundários foram estabelecidos para permitir o levantamento de informações adicionais relativas ao manuseio do cabo-eletrodo:

1) determinar se o tamanho do cabo-eletrodo facilita o implante.

2) fornecer dados adicionais sobre o desempenho do cabo-eletrodo durante o manuseio.

SELEÇÃO DE PACIENTES

A) *Crítérios de inclusão*

1) Os pacientes para o implante foram selecionado pelo investigador de uma população de candidatos à estimulação de dupla-câmara. O modelo 5092 foi implantado no ventrículo e o modelo 5592 no átrio, em todos os casos.

2) Todos eram candidatos ao implante primário de um sistema de estimulação de dupla-câmara, ao reimplante atrial e ventricular ou a um simples reimplante, em condições de receber eletrodos de fixação passiva no átrio e no ventrículo.

3) Buscou-se assegurar que todos os pacientes tivessem disponibilidade (estabilidade geográfica) durante a duração do período de seguimento do estudo. Se algum paciente mudasse de local, todo esforço foi feito para manter o acompanhamento médico do mesmo.

4) Foi necessário assegurar que todos os pacientes estivessem dispostos e disponíveis para consentir com o seguimento até a aprovação dos eletrodos. Os investigadores foram responsáveis por assegurar que as visitas ocorressem no tempo determinado e que todos os dados aplicáveis fossem revistos e enviados para o estudo monitor na Medtronic para os ajustes necessários.

B) *Crítérios de exclusão*

1) pacientes para os quais uma simples dose de 1,0mg de dexametasona fosfato de sódio era contraindicada.

2) aqueles cujas histórias indicassem a necessidade de implante de um cabo-eletrodo de fixação ativa. Especificamente, pacientes com história de doença valvar ou cirurgia de remoção ou redução significativa do apêndice atrial.

3) os cabos-eletrodos não deveriam ser implantados com gerador de pulso em investigação.

MATERIAL E MÉTODOS

a) *Descrição do projeto*

O modelo 5092 é bipolar, coaxial, com isolamento de silicone, transvenoso, de fixação passiva, revestido com esteróide e de uso ventricular. Simultaneamente com este modelo ventricular, um cabo-eletrodo com formato em J (modelo 5592) para uso atrial foi testado e terá sua performance apresentada em outra publicação. A investigação clínica foi iniciada em 21 de novembro de 1997 e encerrada em 5 de maio de 1998.

b) *Cabos-eletrodos similares disponíveis no mercado*

O cabo-eletrodo modelo 5092 é similar ao modelo 5024M, revestido com esteróide e de fixação passiva. As semelhanças entre ambos incluem:

1. Corpo condutor coaxial bipolar.
2. Isolamento de silicone.
3. Fixação passiva.
4. Transvenoso
5. Tip eletrodo CapSure® SP.
6. Conector IS-1

c) Novas características do modelo 5092

O modelo 5092 tem algumas características inovadoras:

1. utiliza um introdutor de 7 French e com um fio guia de 9 French.

2. seu tamanho é reduzido devido a mudança no isolamento de silicone. A espessura interior e exterior da parede de isolamento foi reduzida graças às propriedades do novo material de silicone. Isso determina um menor corpo para o cabo-eletrodo.

3. suas aletas são de poliuretano (no modelo 5024M eram de silicone) permitindo ao cabo-eletrodo passar através de um introdutor 7 French.

d) A comparação entre o modelo 5092 e outros cabos-eletrodo da Medtronic pode ser observada no Quadro 1.

e) Protocolo clínico

De acordo com o protocolo, os dados foram coletados previamente ao implante, alta, 2 semanas, 1 mês, 3 e 6 meses após o implante, e a cada 6 meses até o final do estudo. Todas as informações foram registradas sob a forma de "case report" (CRFs) e integravam o estudo de dados basais. O desempenho do cabo-eletrodo modelo 5092 foi avaliado pela análise de todos os dados nos CRFs e materiais acompanhados (i.e. EGMs).

O Quadro 2 mostra um resumo dos dados coletados:

f) Método analítico

Todas as análises estatísticas foram realizadas para cada uma das hipóteses. O software SAS foi usado para análise de todos os dados. Para hipóteses envolvendo teste de equivalência foi usado o método Blackwelder, para avaliar o desempenho da análise.

g) Dados complacentes

A complacência dos dados para o estudo clínico do modelo 5092 foi listada abaixo. A complacência

global foi de 94.7%. As janelas de complacência foram:

- Pré-implante (dentro de 24 horas de implante)
- Duas semanas (8-20 dias)
- Um mês (21-69 dias)
- Três meses (71-135 dias)
- Seis meses (136-300 dias)
- Doze meses (301-429 dias)

RESULTADOS

A avaliação dos dados obtidos sobre o cabo-eletrodo modelo 5092 neste plano clínico indicou que

QUADRO 2

Implante
Origem do paciente
Eventos adversos (se aplicável)
Paciente com história cardiovascular
Categoria de ritmo e indicações para a estimulação
Estado da condução e indicações para estimulação
Informação do implante do cabo-eletrodo
Sintomas
Categoria de dependência do marcapasso
Informação prévia do cabo-eletrodo
Limiar ventricular, onda R e medidas de impedância
Tempo de implante e procedimento
Dados de manuseamento do cabo-eletrodo
Colocação final do eletrodo
Posição do eletrodo no Raio-X
Medicações
Comentários adicionais
Seguimento (Pré-implante, 2 semanas, 1 mês, 6 meses e a cada 6 meses)
Eventos adversos
Medicações
Interrogatório (inicial e final)
Limiar de largura do pulso ventricular
Amplitude de sensibilidade ventricular
Limiar de voltagem ventricular
Impedância ventricular
Reprogramação

QUADRO 1
CARACTERÍSTICAS DOS CABOS-ELETRODO MEDTRONIC

Modelo	Tipo	Isolamento	Material do corpo	Diâmetro entre os anéis	Distância do introdutor	Tamanho
5033	Unipolar Ventricular	Silicone	4 Poliuretano 2.5mm	5.3F	NA	7F
5024M	Bipolar Ventricular Coaxial	Silicone	4 Silicone 3.0mm	7.0F	28mm	9F
5092	Bipolar Ventricular Coaxial	Silicone	4 Poliuretano 2.5mm	6F	17mm	7F

o mesmo é firme e eficiente, estando portanto pronto para ser colocado no mercado. Comparado ao controle (modelo 5024M) com respeito à taxa de complicações, eventos relatados para o cabo-eletrodo e o desempenho elétrico, verificou-se que as complicações, os eventos e o desempenho elétrico do modelo 5092 são clinicamente equivalentes ao modelo 5024M. Adicionalmente, no implante verificou-se que apresenta boas condições de maniabilidade do cabo-eletrodo. Portanto, o objetivo primário deste estudo foi alcançado.

A segurança da análise incluiu o objetivo de mostrar que não houve reações adversas relacionadas com o cabo-eletrodo, com uma confiança superior a 95% com limites \leq a 2.0% por mês de experiência. Durante o estudo nenhum relato de reação adversa com o cabo-eletrodo foi observado, o que resulta numa confiança superior à 95%, com limites de 1,5% (<2%). A análise de segurança também incluiu a comparação das taxas de complicações e eventos frente àquelas esperadas para o modelo 5024M durante o terceiro mês de seguimento após o implante. A taxa de sobrevida para o cabo-eletrodo relacionada às complicações no terceiro mês para o modelo 5092 foi clinicamente equivalente à do cabo-eletrodo controle. Similarmente, a taxa de sobrevida para o cabo-eletrodo relacionada aos eventos no terceiro mês para o modelo 5092 foi clinicamente equivalente à do controle. A análise clínica incluiu a comparação do limiar de largura de pulso, o desempenho da sensibilidade e as medidas da impedância de estimulação. A média das medidas de limiar de largura de pulso, amplitude de onda R e impedância de estimulação encontrada pelo modelo 5092 foi semelhante ao modelo 5024M. A boa maneabilidade do cabo-eletrodo analisado permitiu verificar que o modelo 5092 agrega uma média de pontos acima das expectativas.

O alcance do objetivo secundário forneceu detalhes específicos sobre a maneabilidade do cabo-eletrodo, permitindo verificar que o tamanho do corpo do cabo-eletrodo torna mais fácil o implante e coletar informações adicionais sobre o manuseio. Como esperado, o tempo de fluoroscopia para o implante do modelo 5092 não foi estatisticamente diferente daquele observado com o 5024M. A média de tempo do implante para o cabo-eletrodo 5092 foi de 7 minutos. Foi avaliado também se o menor tamanho do corpo do cabo-eletrodo tornou mais fácil o implante comparado ao maior tamanho do cabo-eletrodo controle, o 5024M. Para os parâmetros de progressão do cabo-eletrodo através da veia e o manuseio global, pelo menos 50% das respostas evidenciaram que o menor tamanho do 5092 torna o implante mais fácil. Nenhum parâmetro obteve menos que 23% de respostas favoráveis para o cabo-eletrodo 5092. Em adição, observou-se que a alça do cabo-eletrodo modelo 5092 mostrou-se tão boa ou melhor que os outros cabos-eletrodo ventriculares de silicone com fixação passiva.

O objetivo primário do estudo foi atingido e o objetivo secundário mostrou desempenho aceitável. Os resultados deste estudo clínico demonstram que o cabo-eletrodo modelo 5092 é seguro e efetivo e que seu manuseio é aceitável para os médicos.

DISCUSSÃO

Uma vez que a estimulação com baixo limiar representa um importante pré-requisito para a conservação da energia programada no gerador de pulso, a tecnologia dos cabo-eletrodos procura aperfeiçoá-los para que estimulem efetivamente o coração com baixa liberação de corrente. Para atingir essa meta, busca-se diminuir a superfície do cabo-eletrodo e utilizar material com baixa corrente de polarização. Além disso, meios farmacológicos têm sido aplicados para reduzir a formação de tecido conectivo em torno do eletrodo implantado. Estudo publicado comparou as características de estimulação e de sensibilidade de três cabos-eletrodos convencionais com um envolvido com esteróide em 38 pacientes, seguidos por 6 meses após implante⁶.

O cabo-eletrodo de marcapasso ideal combina as características de baixo limiar com a estabilidade mecânica. Novos cabos-eletrodos têm sido desenvolvidos para reduzir o pico de limiar⁷⁻¹² e o limiar crônico⁷⁻¹² e melhorar a sensibilidade¹³. Dados publicados recentemente dados publicados de cinco anos de seguimento sugerem que o limiar continua a aumentar por 36 meses, mas que o valor final é baixo. Por outro lado, alguns cabos-eletrodos de fixação ativa, com melhor estabilidade mecânica e taxa de deslocamento próxima de zero, têm sido associados com altos limiares crônicos¹⁴. Em que pese essa controvérsia, esta não tem sido a experiência comumente relatada na literatura^{15,16}. O uso de cabo-eletrodos de fixação ativa revestidos com esteróide representa um avanço importante¹⁷. Deve-se incorporar as melhores características de ambos os tipos de cabos-eletrodos, ou seja, os baixos limiares agudo e crônico devidos à redução da reação inflamatória, associados a uma baixa taxa de deslocamento. Admite-se que tais características reduzem os parâmetros de amplitude e/ou largura de pulso programados nos geradores de pulso, permitindo um aumento da longevidade e uma menor necessidade de reintervenção cirúrgica por deslocamento.

O cabo-eletrodo com cobertura de platina revestido com esteróide foi desenvolvido para reduzir ou eliminar os aumentos precoce e tardio do limiar de estimulação, que ocorrem no implante com cabo-eletrodo de fixação ativa no endocárdico. Muitos estudos com cabo-eletrodo revestido com esteróide têm relatado dados de um tempo de seguimento em torno de 2 anos, embora haja relatos de que o efeito benéfico de revestimento de esteróide na interface eletrodo-

tecido prolongue-se por 6 anos³. Isso contrasta com trabalhos mais recentes usando cabos-eletrodos de teste "in vitro" dentro de banhos de solução salina, mostrando que a liberação do esteróide pode-se completar em torno de duas semanas¹⁸. Mesmo considerando a importância da dexametasona fosfato de sódio presente na interface tecido-eletrodo, é difícil imaginar como uma pequena quantidade de esteróide possa ter um efeito tão significativo e durável no limiar de estimulação.

A ação do esteróide na interface tecido-eletrodo não está completamente compreendida, mas acredita-se que possa ter um efeito estabilizante na membrana de falsos macrófagos dentro dos poros e na superfície do cabo-eletrodo¹⁹. Supõe-se que os macrófagos dentro da cápsula fibrosa tenham maior tempo de vida, com pequena movimentação em torno do anel. O esteróide acelera a liberação lisossomal, diminuindo a liberação dos oxidantes, radicais livres, enzimas hidrolíticas e outros mediadores inflamatórios que podem danificar o miócito. Este dano ao miócito é provavelmente o responsável pelo maior aumento no limiar de estimulação²⁰.

CONCLUSÃO

O cabo-eletrodo modelo 5092 foi avaliado em termos de segurança, eficiência do desempenho elétrico e características de maneabilidade. Os dados obtidos na avaliação clínica do cabo-eletrodo modelo 5024M serviram como parâmetros de controle para a avaliação da segurança e a análise clínica. A investigação permitiu verificar que o cabo-eletrodo modelo 5092 atendeu a todos os requisitos estabelecidos no objetivo primário e demonstrou desempenho aceitável para o objetivo secundário.

A segurança e a eficácia foram demonstradas pela taxa de sobrevida equivalente à do modelo 5024M, em relação ao limiar de estimulação, medidas de sensibilidade e de impedância de estimulação. Sua maneabilidade permitiu o alcance do objetivo primário, tendo sido verificado um desempenho aceitável.

Ainda foi possível observar neste estudo, que o menor tamanho do cabo-eletrodo facilitou seu manuseio durante os implantes, promovendo com isto menor número de intercorrências.

Reblampa 78024-245

Santos R C. Greco O T. Cardinalli Neto A. Ardito R V. Allegretti E. Clinical evaluation of the new ventricular bipolar lead with passive fixation and steroid eluting. *Reblampa* 1999; 12(3): 128-133.

ABSTRACT: The purpose of this clinical study is to demonstrate the safety and effectiveness of the Model 5092 bipolar pacing lead (Medtronic, Inc.), when used for cardiac pacing and sensing. The study will also verify that the Model 5092 pacing lead can be successfully implanted using standard lead handling techniques. The lead handling information will be used to recommend implant procedures for the instruction of new users upon market release. An overview of the study methods and a comprehensive presentation of the results are included in this report. The study was a prospective evaluation of the lead Model 5092 using the results of the Model 5024M post-market clinical study as a historical control. Like the Model 5092, the Model 5024M is also a silicone, bipolar, coaxial, transvenous, passive fixation, steroid eluting lead. Patient data for the Model 5092 in this report was collected at Implant, Pre-Discharge, Two Weeks, One Month and Three Months. Patient data will continue to be collected at six months, and six month intervals thereafter until study termination.

DESCRIPTORS: ventricular leads, steroid-eluting leads, bipolar leads.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ripart A. Mugica J. Electrode heart interface: Definition of the ideal electrode. *PACE* 1983; 6: 410-21.
- 2 Mond H G. Kenneth B S. The steroid-eluting electrode: a 10-Year experience. *PACE* 1996; 19: 1016-20.
- 3 Mond H. Stokes K B. The electrode tissue interface: The revolutionary role of steroid elution. *PACE* 1992; 15: 95-107.
- 4 Beyersdorf F. Scheider M. Kreuzer J. et al. Studies of the reaction induced by transvenous pacemaker electrode. I. Microscopic examination of the extent of connective tissue around the electrode in the human right ventricle. *PACE* 1988; 11: 1753-9.
- 5 Mond H G. Stokes K B. Helland J. et al. The porous titanium steroid-eluting electrode: a double blind study assessing the stimulation threshold effects of steroid. *PACE* 1998; 11: 214-9.
- 6 Klein H H. Steinberger J. Knane W. Stimulation characteristic of a steroid-eluting electrode compared with three conventional electrodes. *PACE* 1990; 12: 214-9.
- 7 Heinmann F. Schallhorn R. Hellmand J. Clinical comparison of available low threshold leads. *Eur Heart J* 1988; 9: 268. (Abstract).

- 8 Mond H. Hunt P. Hunt D. A second-generation steroid-eluting electrode. RBM 1990; 12: 62. (Abstract).
- 9 Klein H. Steinberger J. Knake W. Stimulation characteristics of a steroid eluting electrode compared with three conventional electrodes. PACE 1990; 13: 134-7.
- 10 Kruse I M. Terpstra B. Acute and long-term atrial and ventricular stimulation thresholds with a steroid eluting electrode. PACE 1985; 8: 45-9.
- 11 Pirzada F A. Moschitto L J. Diorio D. Clinical experience with steroid eluting unipolar electrodes. PACE 1988; 11: 1739-44.
- 12 Schallhorn R. Oleson K. Multi-center clinical experience with an improved steroid eluting pacemaker lead. PACE 1988; 11: 496 (Abstract).
- 13 Timmis G C. Parsonnet V. Westveer D C. et al. Late effects of a steroid-eluting porous titanium pacemaker electrode in man. PACE 1984; 7: 479 (Abstract).
- 14 Kaye G. Forrester A. Perrins E J. Unexpected late threshold rise in a new active fixation bipolar pacing electrode (Accufix). PACE 1990; 13: 1887-90.
- 15 Joseph S. Crowther A. Bahri A. et al. Positive fixation electrodes 6-12 years on, a 98% success story. PACE 1991; 14: 640 (Abstract).
- 16 Markewitz A. Wenke K. Weinhold C. Reliability of atrial screw in leads. PACE 1988; 11: 1777-83.
- 17 Mond H. Stokes K B. The electrode tissue interface: The revolutionary role of steroid elution. PACE 1988; 11: 214-9.
- 18 Timmis G C. Gordon S. Westveer D C. et al. A new steroid-eluting low threshold lead. Proceedings of the VIIth World Symposium on Cardiac Pacing, Vienna. Darmstadt, Steinkopff Verlag, 1983, pp.361-367.
- 19 Sibille Y. Reynolds H. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defence and injury. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 471-501.
- 20 Stokes K. Anderson J. Low threshold leads: The effect of steroid elution. In Antonioli GE, Aubert AE, Ector H (eds.): Pacemaker Leads 1991. Amsterdam, Elsevier 1991, pp. 537-542.

1º CARDIOSTIM LATINO-AMERICANO

25 A 27 DE OUTUBRO DO ANO 2000

HOTEL OTHON

SALVADOR - BA