OPTIMIZER® Smart Implantable Pulse Generator

INSTRUÇÕES DE USO

N.º da peça: 13-290-008-pt (br) Rev. 12

Impulse Dynamics (USA), Inc.
50 Lake Center Executive Parkway
Suite 100, 401 Route 73 N, Bldg. 50
Marlton, NJ 08053

EC REP
Impulse Dynamics Germany GmbH
MAC Main Airport Center
Untershweinstiege 2-14
60549 Frankfurt am Main, Germany

OPTIMIZER® é uma marca registrada nos EUA de propriedade da Impulse Dynamics.
CCM™ é uma marca registrada da Impulse Dynamics

As informações contidas neste documento podem ser alteradas sem aviso prévio.

Nenhuma parte deste manual pode ser reproduzida ou transmitida em qualquer forma ou por qualquer método, seja por meio eletrônico ou mecânico, sem o prévio consentimento expresso e por escrito da Impulse Dynamics.

O OPTIMIZER® Smart System e a tecnologia CCM™ estão protegidos por várias patentes nos EUA.
Para ver uma lista atualizada das patentes e pedidos de patentes relevantes, acesse nossa página de patentes: http://www.impulse-dynamics.com/us/patents.

Leia a documentação completa antes de usar o dispositivo.

CE 0344

[2016]

ÍNDICE

EXPLICAÇÃO DOS SÍMBOLOS DAS ETIQUETAS **1**

1. O OPTIMIZER SMART SYSTEM: VISÃO GERAL **3**

1.1 Descrição do OPTIMIZER Smart IPG 3

1.2 Conectores de eletrodo do OPTIMIZER Smart IPG 4

1.3 Características físicas do OPTIMIZER Smart IPG 4

1.4 Bateria do OPTIMIZER Smart IPG 5

1.5 Comportamento da bateria recarregável do OPTIMIZER Smart IPG 5

1.6 Vida útil extrapolada para a bateria 6

1.7 Extrapolação da duração da carga da bateria 6

1.8 Perfil e treinamento do usuário 8

2. INDICAÇÕES **8**

3. CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES **9**

4. ADVERTÊNCIAS **9**

4.1 Potenciais complicações da implantação do dispositivo 9

4.1.1 Arritmias atriais e ventriculares potencialmente causadas pela implantação de eletrodos 9

4.1.2 Arritmias ventriculares potencialmente causadas por sinais CCM™ 10

4.1.3 Arritmias atriais potencialmente causadas por sinais CCM™ 10

4.2 Manuseio 11

4.3 Armazenamento e manuseio 11

4.4 Informações sobre a embalagem 11

4.5 Reesterilização e reúso 12

4.6 Cremação 12

5. AVISOS **12**

5.1 Condições ambientais 12

5.2 Eletrocautério 13

5.3 Ablação por RF 13

5.4 Diatermia (aquecimento induzido por “ondas curtas” médicas) 13

5.5 Desfibrilação e cardioversão 14

5.6 Radioterapia 14

5.7 Ressonância magnética nuclear (RMN), imagens por ressonância magnética (IRM) 14

5.8 Litotripsia 15

5.9 Ultrassom terapêutico 15

5.10 Estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) 15

5.11 Eletrodomésticos 16

5.12 Sistemas antirroubo de lojas/sistemas de segurança aeroportuária 16

5.13 Equipamento industrial 16
5.14 Dispositivos transmissores 16
5.15 Telefones celulares e móveis 17

6. POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS 17

7. IMPLANTAÇÃO DO DISPOSITIVO 18

7.1 Considerações Gerais 18
7.2 Abertura da embalagem estéril dos eletrodos 18
7.3 Abertura da embalagem estéril do OPTIMIZER Smart 19
7.4 Verificação de posicionamento de eletrodo 19
7.4.1 Uso do cabo de extensão de eletrodos e dispositivo de teste OPTIMIZER 20
7.4.2 Sem utilizar o cabo de extensão dos eletrodos 21
7.5 Conexão dos eletrodos implantados ao OPTIMIZER Smart IPG 22
7.6 Dissecção do bolso para o IPG 23
7.7 Inserção do OPTIMIZER Smart IPG e fechamento do bolso 23

8. EXPLANTAÇÃO/TROCA DO DISPOSITIVO 24

9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNÇÕES E OPÇÕES DE PROGRAMAÇÃO 25

9.1 Modos de operação 25
9.2 Estado CCM desligado 25
9.3 Detecção A/V 26
9.3.1 Eletrodos de detecção A/V 26
9.3.2 Parâmetros de detecção A/V 26
9.3.3 Refractory Period (Período refratário) 27
9.4 Opções de envio de sinais CCM™ 27
9.5 Envio de sinais CCM™ 27
9.5.1 Canais 27
9.5.2 Parâmetros dos sinais CCM™ 27
9.5.3 Fase de equilíbrio 28
9.5.4 Interação entre parâmetros 28
9.6 Parâmetros de inibição de CCM™ 29
9.6.1 Número de batimentos para inibição de CCM™ 29
9.6.2 Condições que causam a inibição 30
9.7 Detecção local 31
9.8 Acionamento de CCM™ de acordo com eventos de detecção local 31
9.8.1 Janela de alerta de detecção local 32
9.8.2 Períodos refratários de detecção local 33
9.8.3 Comentários 34
9.8.4 Interação entre parâmetros 34

10. SERVIÇO E GARANTIA **34**
10.1 Informações sobre a garantia limitada 34
10.2 Carregamento obrigatório da bateria 35
ANEXO I **36**
Características físicas 36
Bateria 36
Consumo de energia 37
Modo de segurança 37
Parâmetros programáveis 37
Configurações de fábrica 39
Programação de emergência 41
ANEXO II **44**
Comunicação/Telemetria 44
ANEXO III **44**
Procedimento de testes para interação entre dispositivos: 44
ANEXO IV **45**
A. Resumo clínico atual: FIX-HF-5C 45
B. Resumo clínico atual: FIX-HF-5C2 52
C. Estudo para registro do CCM 72

PÁGINA INTENCIONALMENTE DEIXADA EM BRANCO

EXPLICAÇÃO DOS SÍMBOLOS DAS ETIQUETAS

SÍMBOLO	DESCRIÇÃO
	Fabricante
YYYY-MM	Data de fabricação
CE 0344	Conformité Européenne 0344 = Número de órgão notificado para AIMDD
	Consulte as instruções de uso.
	Aviso, consulte os documentos que acompanham o dispositivo
EC REP	Representante na Europa
CC°C FF°F cc°C ff°F	Limite de temperatura de transporte
STERILE EO	Esterilizado com óxido de etileno
YYYY-MM-DD	Validade
	Não reutilize
REF XXXX	Número da peça
LOT XXXX	Número de lote
SN XXXX	Número de série
	Abra aqui
	Torquímetro
	Entrada da porta
	Não use se a embalagem estiver danificada

PÁGINA INTENCIONALMENTE DEIXADA EM BRANCO

1. O OPTIMIZER SMART SYSTEM: VISÃO GERAL

O OPTIMIZER Smart System destina-se ao tratamento de insuficiência cardíaca moderada a grave. O sistema é composto por:

- OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG) programável, Modelo CCM X10; entrada de porta, torquímetro número 2 para fixar os eletrodos implantados
- OMNI Smart Programmer, modelo OMNI™ II Programmer (com OMNI Smart Software)
- OPTIMIZER Smart Charger, modelo Mini Charger

O Optimizer SMART IPG foi concebido para usar dois eletrodos ventriculares disponíveis no mercado, mas também pode ser usado com um eletrodo atrial opcional.

1.1 Descrição do OPTIMIZER Smart IPG

O OPTIMIZER Smart Implantable Pulse Generator (IPG) é um dispositivo programável com bateria interna e funções de telemetria. O sistema foi concebido para o tratamento da insuficiência cardíaca, um quadro em que o músculo cardíaco não bombeia sangue tão bem quanto deveria, resultando em redução no débito cardíaco. O OPTIMIZER Smart IPG monitora a atividade intrínseca do coração e envia sinais CCM™ ao tecido cardíaco durante o período refratário absoluto do ventrículo, quando não é possível ativar o tecido cardíaco, de modo que o sinal CCM™ não é excitatório. O envio de sinal CCM™ é sincronizado com a atividade elétrica local detectada e é capaz de alcançar o efeito desejado no tecido, ou seja, tratar a insuficiência cardíaca aumentando o débito cardíaco ou aumentando a contratilidade do músculo cardíaco.

A possibilidade de programar o OPTIMIZER Smart IPG significa que profissionais de saúde podem personalizar os parâmetros de operação às necessidades individuais do paciente com a aplicação OMNI Smart Programmer. O OPTIMIZER Smart IPG é alimentado por uma bateria recarregável (consulte a Seção 1.4), que pode ser recarregada por via transcutânea por transferência indutiva de energia com o OPTIMIZER Mini Charger.

O OPTIMIZER Smart IPG e o OMNI II Programmer (com OMNI Smart Software) se comunicam via telemetria (consulte detalhes no Anexo II). A telemetria é usada para programação do IPG e para obter dados diagnósticos através de consulta ao dispositivo. O programador registra os dados do dispositivo, mantém um registro do sistema, armazena programas padrão para uso posterior, fornece uma opção para programar parâmetros “seguros” numa emergência etc.

O OPTIMIZER Smart IPG é conectado a 2 (dois) ou 3 (três) eletrodos implantáveis; 2 (dois) eletrodos são implantados no ventrículo direito e 1 (um) eletrodo opcional é implantado no átrio direito. O OPTIMIZER Smart IPG é compatível com eletrodos padrão de marca-passos equipados com conectores IS-1.

O médico que fará o implante pode selecionar qualquer eletrodo ventricular de estimulação cardíaca com as seguintes características:

- Eletrodo bipolar aprovado para estimulação ventricular transvenosa intracardíaca.
- Conector padrão bipolar IS-1.

- Fixação ativa com eletrodo distal tipo espiral (corkscrew) com ativamento elétrico e superfície de atividade elétrica mínima de 3,6 mm^2.
- Eletrodo distal com revestimento de baixa polarização (p. ex. nitreto de titânio ou óxido de irídio).

Observação: Os eletrodos qualificados para enviar os sinais CCM™ a partir dos OPTIMIZER IPGs devem ser de modelos comerciais com as aprovações regulatórias aplicáveis para a região geográfica onde serão usados.

O médico que fará o implante pode selecionar um eletrodo atrial opcional segundo sua preferência.

1.2 Conectores de eletrodo do OPTIMIZER Smart IPG

O bloco do conector aceita três (3) conectores bipolares IS-1-BI. Os terminais são marcados da seguinte forma:

- "A": Átrio
- "V": Ventrículo
- "LS": Detecção local (Local sense)

1.3 Características físicas do OPTIMIZER Smart IPG

Altura (mm)	69,4 ± 2,0
Largura (mm)	47,5 ± 0,5
Espessura (mm)	11,5 ± 0,5
Volume (cm^3)	30,5 ± 0,5
Massa (g)	46 ± 3,0
Superfície metálica exposta[a] (cm^2)	58,1
ID radiográfica A ID é composta por 3 elementos: • ID do fabricante Impulse Dynamics: "ID" • Código do número do modelo: "OS" para OPTIMIZER Smart • Código do ano: A para 2015, B para 2016, C para 2017, etc.	**ID. OS. y** "y" é substituído pela letra referente ao ano de fabricação (consulte o Anexo I).
Materiais em contato com tecido humano[b]	Titânio, resina epóxi, borracha de silicone
Conectores de eletrodo	3,2 mm; IS-1/VS-1

[a] Ao usar detecção unipolar ventricular ou atrial, o gabinete do dispositivo OPTIMIZER Smart serve como eletrodo indiferente. A detecção local (LS) é sempre bipolar.
[b] Testes mostraram que esses materiais são biocompatíveis. O OPTIMIZER Smart IPG não causa elevação da temperatura capaz de danificar o tecido circundante.

Figura 1: OPTIMIZER Smart IPG (vista dianteira)

Figura 2: OPTIMIZER Smart IPG (vista traseira)

1.4 Bateria do OPTIMIZER Smart IPG

O OPTIMIZER Smart IPG é alimentado por uma bateria de íons de lítio (Li-Ion) modelo QL0200I-A, fabricada pela Quallion, com capacidade utilizável de 0,2 Ah. O consumo de corrente pelo OPTIMIZER Smart IPG depende essencialmente da energia dos sinais CCM™ enviados ao paciente.

1.5 Comportamento da bateria recarregável do OPTIMIZER Smart IPG

A tensão da bateria recarregável do OPTIMIZER Smart IPG, quando totalmente carregada, é de aproximadamente 4,1 V. Quando a tensão da bateria cai para 3,3 V, o dispositivo entra automaticamente no modo Espera (OOO), suspendendo todas as funções, exceto a comunicação telemétrica com o Programador e com o OPTIMIZER Mini Charger. O comportamento normal do dispositivo é restabelecido assim que a tensão atinge mais de 3,4 V. Caso a tensão da bateria caia para menos de 3,0 V, o dispositivo desliga automaticamente os circuitos da bateria e suspende todas as funções, incluindo a comunicação telemétrica com o Programador e com o OPTIMIZER Mini Charger. O dispositivo volta para o modo Espera (OOO) assim que a tensão volta a alcançar mais de 3,0 V.

Portanto, recomenda-se que o OPTIMIZER Mini Charger seja carregado pelo menos uma vez por semana. Também se recomenda o carregamento se o dispositivo receber uma solicitação e o nível da bateria estiver igual ou menor que 3,5 V.

1.6 Vida útil extrapolada para a bateria

O tempo estimado de vida útil do Optimizer Smart IPG depende do tempo estimado de vida útil da sua bateria recarregável. A bateria recarregável instalada no Optimizer Smart IPG deve durar no mínimo 15 anos. Ao longo do tempo e em consequência de recarregamentos sucessivos, a bateria do Optimizer Smart IPG perderá a capacidade de recarga total.

Ao chegar aos quinze anos de uso, o implante entrará no período de troca eletiva. Será necessário trocar o Optimizer Smart IPG quando não for possível manter a estimulação por uma semana inteira com o recarregamento semanal de rotina. No décimo quinto ano de uso, é importante instruir o paciente sobre a necessidade de fazer o recarregamento total do Optimizer Smart IPG sete dias antes das consultas de acompanhamento, para que o médico verifique se o Optimizer Smart IPG ainda é capaz de enviar sinais de modulação da contratilidade cardíaca durante uma semana inteira quando recarregado semanalmente.

A troca do Optimizer Smart IPG é indicada quando o implante já não conseguir manter a administração da terapia CCM durante uma semana completa com o recarregamento semanal de rotina.

1.7 Extrapolação da duração da carga da bateria

A duração da carga da bateria pode ser estimada a partir das tabelas apresentadas a seguir. Os valores apresentados são estimativas conservadoras da autonomia da bateria para a operação do OPTIMIZER Smart IPG a 5 e 7 V.

Para envio de sinais CCM™ por 7 horas por dia, como função da impedância dos eletrodos paralelos:

Impedância dos canais (Ohm)	Amplitude de estimulação (V)	Duração da carga (dias)
220	5	20
220	7	11
300	5	26
300	7	15
600	5	46
600	7	28
900	5	60
900	7	38
1200	5	65
1200	7	44

A seguir, são apresentados os mesmos dados para 5 horas por dia:

Impedância dos canais (Ohm)	Amplitude de estimulação (V)	Duração da carga (dias)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21
600	5	65

Impedância dos canais (Ohm)	Amplitude de estimulação (V)	Duração da carga (dias)
600	7	39
900	5	84
900	7	53
1200	5	90
1200	7	62

Os dados são relativos às seguintes condições:

- Número de pulsos por trem de CCM™: 2
- Duração da fase: 5,14 ms
- Frequência cardíaca: 85 bpm

Nestas condições, o consumo médio de corrente da bateria durante o envio de sinais CCM™ é aproximadamente o seguinte:

VBAT (V)	Impedância (Ohm)	Amplitude de estimulação (V)	Consumo médio medido de corrente (uA)
3,4	220	5	1.420
3,4	220	7	2.603
3,4	300	5	1.094
3,4	300	7	1.848
3,4	600	5	613
3,4	600	7	1.015
3,4	900	5	468
3,4	900	7	734
3,4	1200	5	412
3,4	1200	7	596
4,1	220	5	1.159
4,1	220	7	2.124
4,1	300	5	909
4,1	300	7	1.652
4,1	600	5	511
4,1	600	7	879
4,1	900	5	402
4,1	900	7	652
4,1	1200	5	394
4,1	1200	7	582

Se o OPTIMIZER Smart IPG não for recarregado corretamente, o dispositivo pode entrar em modo Espera (OOO) e suspender o envio de sinais CCM™. Nesse modo, o dispositivo precisa ser recarregado para poder restabelecer o envio de sinais.

1.8 Perfil e treinamento do usuário

Os operadores do OPTIMIZER Smart System incluem pacientes, médicos (e profissionais de saúde qualificados que auxiliam os médicos) e representantes da Impulse Dynamics. Os médicos, profissionais de saúde e representantes da empresa devem estar familiarizados com a operação de equipamento médico eletrônico, particularmente IPGs e programadores.

Os médicos e profissionais de saúde devem participar de um programa de treinamento patrocinado pela empresa, que oferecerá formação teórica e prática sobre a tecnologia, funcionalidades do dispositivo e instruções de operação detalhadas relativas ao IPG, ao programador e ao carregador do paciente. A necessidade de participar de treinamentos futuros para atualizações relativas ao OPTIMIZER Smart System será determinada pela equipe da empresa, de acordo com o histórico e a frequência de implantes de cada usuário.

O treinamento para pacientes se limita ao uso do carregador OPTIMIZER Mini Charger e será ministrado pelos representantes da Impulse Dynamics após a implantação.

2. INDICAÇÕES[1]

O OPTIMIZER Smart System é indicado para uso em pacientes com mais de 18 anos de idade com insuficiência cardíaca sintomática devido a disfunção ventricular esquerda sistólica, mesmo com terapia médica adequada. A terapia de CCM proporcionada pelo OPTIMIZER System demonstrou melhorar o estado clínico, a capacidade funcional e a qualidade de vida, além de prevenir admissões hospitalares em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda sintomática em pacientes cuidadosamente selecionados sob responsabilidade de cardiologistas dedicados à insuficiência cardíaca.

Fica sugerida a leitura dos artigos de Abraham W et al., 2018 (JACC HF) e Anker S et al., 2019 (EJHF) para obter dados que respaldam a declaração de Indicações de uso acima apresentada. Três publicações (Kuschyk et al., 2015; Liu et al., 2016; Kloppe et al., 2016) representam 109 anos cumulativos de acompanhamento a longo prazo em mais de 200 pacientes. Além disso, há dados disponíveis para acompanhamento a longo prazo de 2 estudos de registro (Mueller et al., 2017 e Anker S et al., 2019) abrangendo 283 pacientes por até 3 anos de acompanhamento. A avaliação contínua da segurança e efetividade a longo prazo está sendo conduzida em estudos pós-comercialização em andamento.

[1] A segurança e o desempenho do OPTIMIZER Smart System se fundamentam em estudos clínicos conduzidos com o dispositivo da geração anterior, o OPTIMIZER IVs System e o OPTIMIZER III System, dadas as semelhanças entre os diferentes sistemas no que diz respeito às respetivas funções, indicações, características de design e sinais CCM. Os resumos dos referidos estudos encontram-se no site da Impulse Dynamics.

(http://www.impulse-dynamics.com/int/for-physicians/clinical-data/)

3. CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

O uso do OPTIMIZER Smart System é **contraindicado** para:

1. Pacientes com válvula tricúspide mecânica
2. Pacientes sem acesso vascular para implantação dos eletrodos

4. ADVERTÊNCIAS

4.1 Potenciais complicações da implantação do dispositivo

Como em qualquer procedimento cirúrgico, a implantação de um OPTIMIZER Smart IPG traz alguns riscos. As complicações associadas à implantação de IPG relatadas na literatura incluem as seguintes, entre outras: arritmias induzidas pelo IPG, incluindo arritmias com risco de vida (por exemplo, fibrilação ventricular), infecção, necrose cutânea, migração do dispositivo, hematoma, seroma e reações histotóxicas (consulte também: Potenciais efeitos adversos, Seção 6).

A programação de sensibilidades elevadas (ou seja, configurações de sensibilidade inferiores a 2 mV) poderá aumentar a suscetibilidade do sistema a interferências eletro-magnéticas, o que poderá resultar em inibição ou desencadeamento do envio de sinais.

Complicações agudas e crônicas relatadas na literatura incluem as seguintes, entre outras: rompimento ou deslocamento de eletrodos, perfuração atrial ou ventricular e casos raros de tamponamento pericárdico. A perfuração da parede ventricular pode induzir estimulação direta do nervo frênico ou do diafragma. Uma alteração de impedância detectada numa consulta de acompanhamento pode ser indicativa de rompimento ou deslocamento de eletrodo, ou até de perfuração (consulte também: Potenciais efeitos adversos, Seção 6).

Em casos muito raros (< 1%), o posicionamento transvenoso dos eletrodos pode também provocar trombose venosa e posterior síndrome da VCS.

Pode ocorrer perda das funcionalidades de detecção pouco tempo após a implantação devido ao deslocamento de eletrodo. Além disso, a perda do envio de sinais CCM™ pode ocorrer devido a um rompimento de eletrodo.

4.1.1 Arritmias atriais e ventriculares potencialmente causadas pela implantação de eletrodos

Conforme mencionado acima, o uso de eletrodos transvenosos pode resultar em arritmias, inclusive com risco de vida, tais como fibrilação ventricular e taquicardia ventricular. O uso de eletrodos tipo screw-in, como os usados no envio de sinais CCM™, tem também o potencial de provocar perturbações da condução, tais como o bloqueio de ramo. Esses efeitos podem ser minimizados através da implantação com guia fluoroscópico, garantindo a implantação dos eletrodos na posição adequada antes da sua fixação e minimizando a manipulação dos eletrodos. Leia e siga todas as instruções do Manual do médico original referente aos eletrodos que pretende utilizar, a fim de minimizar eventos adversos associados à implantação de eletrodo.

4.1.2 Arritmias ventriculares potencialmente causadas por sinais CCM™

Os sinais CCM™ são mais intensos do que os pulsos de estimulação típicos e são, portanto, capazes de ativar o tecido cardíaco mesmo quando enviados fora do período refratário absoluto. O envio de sinais CCM™ fora do período refratário ventricular absoluto pode causar arritmias induzidas por sinal (incluindo arritmias que representam risco de vida, tais como fibrilação ventricular e taquicardia). Assim, é imperativo que os parâmetros de envio de sinais CCM™ sejam configurados com o máximo cuidado. Ainda mais importante, os vários ajustes relacionados com condições que podem inibir o envio de sinais CCM™ (p. ex. Long AV Delay [Atraso AV longo], Short AV Delay [Atraso AV curto], LS Alert Window [Janela de alerta LS], períodos refratários e sensibilidades no eletrocardiograma intracavitário) devem ser selecionados para permitir o envio de sinais CCM™ apenas em batimentos com condução normal, porém inibir tais sinais em batimentos com suspeita de origem ectópica ou prematura.

Além disso, os sinais CCM™ podem provocar alterações da condução elétrica dos tecidos. Assim, o envio de sinais CCM™ ao septo ventricular tem o potencial de causar bloqueio de ramo, o que pode resultar em bradicardia. Através de mecanismos semelhantes, alterações da condução elétrica do miocárdio induzidas por sinais CCM™ têm potencial de induzir a refratariedade dos tecidos, o que pode facilitar a indução de taquiarritmias reentrantes. Recomenda-se monitoramento atento do ritmo cardíaco do paciente para identificação de eventuais mudanças de ritmo quando do envio de sinais CCM™ durante a implantação de eletrodos, bem como durante a primeira ativação do OPTIMIZER Smart IPG e em consultas de acompanhamento posteriores. Caso o envio de sinais CCM™ provoque alterações de ritmo ventricular, pode ser necessário reposicionar os eletrodos e reprogramar os ajustes de latência e amplitude dos sinais CCM™, de forma a não causar alterações no ritmo ventricular do paciente.

4.1.3 Arritmias atriais potencialmente causadas por sinais CCM™

Teoricamente, é possível que arritmias atriais e supraventriculares sejam iniciadas pela condução retrógrada da atividade ventricular induzida por sinais CCM™ para os átrios, resultando em despolarização atrial prematura. O OPTIMIZER Smart IPG é capaz de detectar a ativação ventricular resultante de eventos atriais induzidos por ativação retrógrada e enviar sinais CCM™ conforme a programação configurada. Além disso, o envio de sinais CCM™ intensos através de eletrodos implantados em posição basal próxima aos átrios tem o potencial de provocar estimulação atrial direta. Caso o envio de sinais CCM™ provoque ativação atrial através de qualquer um desses mecanismos e o sinal atrial seja subsequentemente conduzido aos ventrículos, o ciclo pode evoluir para um quadro semelhante à taquicardia mediada por marca-passo (PMT).

As principais variáveis que podem influenciar eventos de envio de sinais CCM™ que acarretam ativação atrial são o local de implantação dos eletrodos no septo ventricular direito, a amplitude e a latência dos sinais CCM™. Para prevenir a ocorrência de arritmias atriais causadas pelo envio de sinais CCM™, recomenda-se evitar a implantação de eletrodos na região basal. O potencial de ativação atrial direta resultante do envio de sinais CCM™ pode ser testado durante a implantação através do envio do sinal CCM™ mais intenso possível, durante um período 20–30 ms mais longo do que a latência LS-CCM a ser programada no IPG, contanto que esse intervalo deixe o sinal CCM™, incluindo sua fase de equilíbrio de 40 ms, completamente dentro do período refratário ventricular absoluto, com monitoramento para ativações atriais. Neste caso, a latência deve ser ajustada com valor mais longo e será preciso confirmar que não há ativação atrial. Além do posicionamento correto dos eletrodos e a configuração adequada dos parâmetros de CCM™, a "Frequência de taquicardia atrial" deve ser programada com valor suficientemente baixo, de forma a prevenir a ocorrência de arritmias atriais que possam ser induzidas pelo envio de sinais CCM™.

4.2 Manuseio

Não faça a implantação do OPTIMIZER Smart IPG se a embalagem estiver danificada ou em caso de queda do dispositivo sobre uma superfície dura, de uma altura igual ou superior a 30 cm, quando ainda dentro da caixa de remessa. Não implante o dispositivo em caso de queda sobre uma superfície dura depois de retirado da embalagem. Embalagens danificadas e dispositivos que tenham sofrido queda deverão ser devolvidos à Impulse Dynamics.

4.3 Armazenamento e manuseio

O intervalo de temperatura de armazenamento recomendado para o OPTIMIZER Smart IPG é de 0 °C a 40 °C. Os valores de pressão atmosférica e umidade relativa não afetam o OPTIMIZER Smart IPG.

4.4 Informações sobre a embalagem

O OPTIMIZER Smart IPG é fornecido numa caixa contendo os documentos informativos do dispositivo e a embalagem esterilizada. A embalagem estéril é esterilizada com óxido de etileno gasoso e consiste num blister externo de TYVEK/PET e num blister interno de TYVEK/PET.

A caixa contém:

- Etiquetas adesivas para uso com os documentos de implantação
- Embalagem estéril

O blister interno contém:

- 1 (um) OPTIMIZER Smart IPG
- 1 (um) torquímetro Allen 2 (11 oz-pol. = 77,68 mNm)
- 1 (um) plugue de porta

Antes de abrir a embalagem estéril, inspecione-a para verificar se há danos que possam ter comprometido a esterilidade da embalagem ou seu conteúdo. Embalagens danificadas deverão ser devolvidas à Impulse Dynamics. Não tente reesterilizar o conteúdo de qualquer embalagem estéril que tenha sido danificada ou comprometida.

4.5 Reesterilização e reúso

Não reesterilize o OPTIMIZER Smart IPG, o plugue de porta ou o torquímetro Allen fornecidos com o dispositivo. Um OPTIMIZER Smart IPG que tenha sido explantado por qualquer motivo não pode ser reimplantado em outro paciente.

4.6 Cremação

O OPTIMIZER Smart IPG contém uma bateria química selada, portanto não pode ser incinerado. O dispositivo deve obrigatoriamente ser explantado antes da cremação de um paciente falecido.

5. AVISOS

5.1 Condições ambientais

A seguinte discussão sobre os potenciais perigos para o ambiente concentra-se na manutenção da máxima segurança do paciente. Embora o OPTIMIZER Smart IPG tenha sido projetado de forma a conferir a maior proteção possível contra tais perigos, não é possível garantir proteção total contra tais riscos.

Observação: O OPTIMIZER Smart IPG não deve ser usado próximo a outros equipamentos elétricos. Caso esse distanciamento não seja possível, será necessário monitorar o OPTIMIZER Smart IPG de forma a garantir o funcionamento normal do dispositivo.

Como qualquer outro IPG, o OPTIMIZER Smart IPG pode ser afetado por interferências magnéticas, elétricas e eletromagnéticas, desde que os sinais sejam suficientemente intensos ou tenham características semelhantes às da atividade cardíaca. A maior parte das interferências resulta em inibição do envio de sinais CCM™. Em casos raros, um sinal interferente pode acionar o envio inadequado de sinais CCM™. Além disso, quaisquer interferências que excedam um determinado limiar podem provocar acúmulo de energia suficiente no IPG a ponto de danificar os circuitos do IPG e/ou o tecido do miocárdio próximo aos eletrodos. O manual do paciente aborda esses fatores e os riscos devem ser informados durante a discussão com o paciente.

A suscetibilidade de um determinado dispositivo depende da localização do bolso do IPG, do tipo de sinal interferente e dos parâmetros de operação programados.

Dada a diversidade das potenciais causas de interferência eletromagnética, é impossível que a Impulse Dynamics caracterize e descreva todas as fontes de interferência e seus efeitos neste manual.

Advertência: Os pacientes devem ser instruídos a ter cuidado quando estiverem próximos a equipamento que gere campos elétricos e eletromagnéticos e a consultar um médico antes de entrar em áreas marcadas com avisos contra a aproximação por pacientes com marca-passos ou outros tipos de dispositivos implantáveis.

5.2 Eletrocautério

O uso de dispositivos cirúrgicos de eletrocauterização pode induzir inibição de sinais CCM™ ou fazer com que o OPTIMIZER Smart IPG passe para o modo "DOWN" (SUSPENSO) [modo Espera (OOO), sem envio de sinais CCM™], com possível perda de dados estatísticos. O dispositivo pode ser danificado em caso de acumulação de altos níveis de energia no sistema.

O uso de dispositivos de eletrocauterização próximos a um OPTIMIZER Smart IPG implantado pode resultar em transmissão direta de energia de radiofrequência pelos eletrodos e pontas dos eletrodos para o tecido do músculo cardíaco, o que pode provocar queimaduras ou arritmias cardíacas. Em caso de uso de eletrocautério, somente breves rajadas de sinal podem ser emitidas e o eletrodo neutro deve ser posicionado de forma a minimizar o impacto da corrente sobre o OPTIMIZER Smart IPG e os eletrodos acoplados. O risco de efeitos adversos pode ser reduzido colocando-se o OPTIMIZER Smart IPG em modo Espera (OOO). Deve ser feito monitoramento do pulso periférico do paciente durante o procedimento; a operação do OPTIMIZER Smart IPG deve ser verificada imediatamente após o procedimento. É preciso reiniciar o dispositivo caso tenha entrado em modo "DOWN".

5.3 Ablação por RF

A ablação por RF pode inibir o envio de sinais CCM™ pelo OPTIMIZER Smart IPG ou fazer com que ele volte para o modo "DOWN" [Espera (OOO), sem envio de sinais CCM™], levando a uma possível perda de dados estatísticos. Dependendo da quantidade de energia acumulada no sistema, o dispositivo pode sofrer danos. Caso seja realizado um procedimento de ablação por RF numa área próxima dos eletrodos, pode ocorrer a transmissão de energia de radiofrequência ao miocárdio através das pontas dos eletrodos, o que pode provocar queimaduras ou até arritmias cardíacas.

Caso seja necessário realizar um procedimento de ablação por RF, o eletrodo neutro deve ser posicionado de forma a minimizar a corrente que flui pelo OPTIMIZER Smart IPG e os eletrodos ligados a ele. Evite contato direto entre o cateter de ablação e o OPTIMIZER Smart IPG ou seus eletrodos. O risco de efeitos adversos pode ser reduzido colocando-se o OPTIMIZER Smart IPG em modo Espera (OOO). Deve ser feito monitoramento do pulso periférico do paciente durante o procedimento; a operação do OPTIMIZER Smart IPG deve ser verificada imediatamente após o procedimento. É preciso reiniciar o dispositivo caso tenha entrado em modo "DOWN".

5.4 Diatermia (aquecimento induzido por "ondas curtas" médicas)

A diatermia médica é geralmente contraindicada em pacientes com dispositivos implantados. Não é possível prever os efeitos de energias tão intensas com o OPTIMIZER Smart IPG. Embora pareça improvável, é possível que haja danos aos circuitos do IPG e/ou ao miocárdio.

Caso seja feita diatermia, apesar de contraindicada, o procedimento não pode ser realizado em áreas próximas ao OPTIMIZER Smart IPG e seus eletrodos. O risco de efeitos adversos pode ser reduzido colocando-se o OPTIMIZER Smart IPG em modo Espera (OOO). Deve ser feito monitoramento do pulso periférico do paciente durante o procedimento; a operação do OPTIMIZER Smart IPG deve ser verificada imediatamente após o procedimento. É preciso reiniciar o dispositivo caso tenha entrado em modo "DOWN".

5.5 Desfibrilação e cardioversão

Qualquer dispositivo implantado pode ser danificado por procedimentos externos de cardioversão ou desfibrilação. Além disso, esses procedimentos podem lesionar zonas do miocárdio adjacentes às pontas dos eletrodos e/ou os tecidos na área do dispositivo. Uma outra consequência possível é a alteração dos limiares dos sinais. A corrente da desfibrilação pode ainda fazer com que o OPTIMIZER Smart IPG volte para o modo "DOWN" (SUSPENSO) [modo Espera (OOO), sem envio de sinais CCM™], com possível perda de dados estatísticos. A exposição a altos níveis de energia pode danificar o sistema.

Não existe nenhum tipo específico de posicionamento das pás do desfibrilador que evite tais danos. Para diminuir o risco, recomenda-se a colocação das pás o mais longe possível do OPTIMIZER Smart IPG. Além disso, deve-se evitar posicionar as pás de modo que o OPTIMIZER Smart IPG fique no percurso direto da corrente de desfibrilação.

O funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG deve ser cuidadosamente monitorado após a desfibrilação. Na eventualidade de funcionamento anormal, embora improvável, pode ser necessário reposicionar ou trocar e reprogramar o IPG. Será necessário reiniciar o dispositivo caso tenha entrado em modo "DOWN".

A desfibrilação interna não provoca danos ao dispositivo.

5.6 Radioterapia

Advertência: Equipamentos terapêuticos geradores de radiação ionizante, como aceleradores lineares e máquinas de cobalto utilizadas no tratamento de doenças malignas, podem danificar os circuitos usados na maioria dos dispositivos implantáveis ativos. Como o efeito é cumulativo, a probabilidade e extensão dos danos dependem da taxa de dose e da dose total. Leve em conta que alguns tipos de danos podem não ser imediatamente evidentes. Além disso, os campos eletro-magnéticos gerados por alguns equipamentos de radioterapia para direcionamento do feixe podem afetar o funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG.

Os procedimentos de radioterapia podem causar diversos efeitos, desde interferência transitória até danos permanentes. Assim, fica recomendado uso de um escudo local para proteger o OPTIMIZER Smart IPG da radiação em caso de radioterapia. O funcionamento do IPG deve ser monitorado durante e após as sessões de radioterapia. Caso seja necessário irradiar tecidos próximos ao implante, recomenda-se reposicionar o IPG.

5.7 Ressonância magnética nuclear (RMN), imagens por ressonância magnética (IRM)

O OPTIMIZER Smart IPG é classificado como dispositivo de uso condicional com ressonância magnética (RM) e os pacientes com este dispositivo podem ser submetidos a exame de imagem por RM com segurança **se todos os requisitos para os componentes implantados e para o procedimento de imagem forem cumpridos.**

O sistema condicional para RM OPTIMIZER Smart CCM é composto pelo OPTIMIZER Smart IPG e eletrodos condicionais para RM adequados para envio de CCM e com condições estabelecidas de uso seguro no ambiente de RM de 1,5 T.

ADVERTÊNCIA: exames de imagem sob outras condições podem resultar em lesão grave ao paciente, óbito ou mau funcionamento do dispositivo.

Para obter informações detalhadas sobre segurança durante RM e as condições necessárias para uso, consulte o folheto de segurança com RM incluído na embalagem do IPG e no site da empresa, na parte de documentação técnica.

5.8 Litotripsia

Advertência: A exposição direta do OPTIMIZER Smart IPG a ondas de choque pode danificar o dispositivo. A litotripsia não é claramente contraindicada caso o dispositivo esteja implantado fora do percurso das ondas de choque. O risco de efeitos adversos pode ser reduzido pela programação preventiva do OPTIMIZER Smart IPG para o modo Espera (OOO). Será preciso monitorar o pulso periférico do paciente durante o procedimento. Imediatamente após o tratamento, o funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG deve ser verificado. Será necessário reiniciar o dispositivo caso tenha entrado em modo "DOWN".

5.9 Ultrassom terapêutico

Advertência: A exposição direta do OPTIMIZER Smart IPG a ultrassom terapêutico pode danificar o dispositivo. Além disso, o paciente pode sofrer lesão em caso de foco inesperado do feixe de ultrassom.

O ultrassom terapêutico pode ser usado contanto que o implante se encontre suficientemente afastado do campo de ultrassom, estando claramente fora do campo. O risco de efeitos adversos pode ser reduzido quando o OPTIMIZER Smart IPG é colocado em modo Espera (OOO). Será preciso monitorar o pulso periférico do paciente durante o procedimento. Imediatamente após o tratamento, o funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG deve ser verificado. Será necessário reiniciar o dispositivo caso tenha entrado em modo "DOWN".

5.10 Estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS)

A TENS é geralmente contraindicada em pacientes com dispositivos elétricos implantados. O pulso de alta tensão transmitidos ao corpo pela unidade TENS pode afetar o funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG.

Se ainda assim a TENS for usada, seus eletrodos devem ser fixados o mais longe possível do OPTIMIZER Smart IPG e seus próprios eletrodos. Além disso, os eletrodos da TENS devem ser posicionados o mais próximo possível uns dos outros, de forma a limitar o percurso da corrente. Será preciso monitorar de perto o pulso periférico do paciente durante uso da TENS. O risco de efeitos adversos pode ser reduzido quando o OPTIMIZER Smart IPG é colocado em modo Espera (OOO).

5.11 Eletrodomésticos

Fornos de micro-ondas domésticos e comerciais não afetam o funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG, contanto que estejam em boas condições e sejam utilizados de forma correta. Mesmo a radiação direta de energia de micro-ondas de um forno com uma avaria grave não provoca danos ao IPG, embora a função de detecção possa ser afetada, o que pode afetar o envio de sinais CCM™.

No entanto, os pacientes com OPTIMIZER Smart IPG implantado devem ser orientados a evitar o uso ou ficar próximos a fornos de indução, dada a possibilidade de interferência.

Pacientes com OPTIMIZER Smart IPG implantado devem ser informados sobre a possibilidade de interferências provocadas por barbeadores elétricos, ferramentas elétricas e sistemas de ignição elétricos, incluindo os presentes em motores a gasolina. Em geral, pacientes com o OPTIMIZER Smart IPG implantado podem usar motores a gasolina, contanto que as tampas de proteção, escudos e outros dispositivos de proteção não tenham sido removidos.

5.12 Sistemas antirroubo de lojas/sistemas de segurança aeroportuária

Alguns tipos de sistemas antirroubo, como os instalados à entrada/saída de lojas, bibliotecas e outros estabelecimentos, bem como os sistemas de segurança aeroportuária, podem interferir com o OPTIMIZER Smart IPG. Essa interferência frequentemente inibe o envio de sinais CCM™. Os pacientes devem ser orientados a atravessar esses sistemas com velocidade normal, ou seja, sem desacelerar o passo. Antes de atravessar qualquer sistema de segurança aeroportuária, os pacientes devem notificar os agentes de segurança de que têm o implante e apresentar o cartão de ID do dispositivo.

5.13 Equipamento industrial

Cabos elétricos de alta tensão, soldadores elétricos e a arco, fornos de fundição elétricos e equipamentos que geram energia podem interferir com a operação do OPTIMIZER Smart IPG. Assim, é necessário levar em consideração as intensidades de campo e características de modulação de todos os campos eletromagnéticos aos quais os pacientes são expostos nos seus locais de trabalho ou devido ao seu estilo de vida. Os pacientes devem ser especificamente alertados sobre esses riscos; também é possível configurar o OPTIMIZER Smart IPG de forma a minimizar sua suscetibilidade.

5.14 Dispositivos transmissores

Equipamentos de comunicação, como transmissores de rádio e TV (incluindo transmissores de radioamador, micro-ondas e transmissores de rádio a curta distância com amplificadores de potência), assim como transmissores de radar, poderão interferir com a operação do OPTIMIZER Smart IPG. Assim, é necessário levar em consideração as intensidades de campo e características de modulação de todos os campos eletromagnéticos aos quais os pacientes são expostos nos seus locais de trabalho ou devido ao seu estilo de vida. Os pacientes devem ser especificamente alertados sobre esses riscos; também é possível configurar o OPTIMIZER Smart IPG de forma a minimizar sua suscetibilidade.

5.15 Telefones celulares e móveis

Telefones celulares e outros telefones móveis podem afetar a operação do OPTIMIZER Smart IPG. Esses efeitos podem ser causados por frequências de rádio emitidas pelos telefones ou pelos ímãs dos seus alto-falantes. Os efeitos potenciais incluem inibição do envio ou envio inadequado de sinais CCM™ caso o telefone esteja muito próximo (25 cm/10 pol. ou menos) de um OPTIMIZER Smart IPG e eletrodos correspondentes. Dada a grande variedade de celulares e as diferenças fisiológicas significativas entre pacientes, é impossível fazer recomendações que sejam aplicáveis de forma generalizada.

Como orientação geral, os pacientes com um OPTIMIZER Smart IPG implantado que queiram usar um telefone celular devem ser orientados a segurar o telefone contra o ouvido contralateral ao local do implante. Os pacientes não devem manter o telefone celular em bolsos no peito ou em cintos a menos de 25 cm (10 pol.) do IPG implantado, porque alguns celulares emitem sinais sempre que estão ligados, mesmo quando não estão sendo utilizados.

Comparados a telefones celulares menores, telefones portáteis (maleta) e móveis (permanentemente instalados em veículos ou barcos) geralmente têm potências de transmissão mais elevadas. Para telefones com potências de transmissão mais elevadas, recomenda-se afastamento mínimo de 50 cm (20 pol.) entre a antena e o IPG implantado.

6. POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS

Alguns efeitos adversos que podem ocorrer em decorrência do procedimento cirúrgico são listados abaixo, por ordem de gravidade clínica:

1. Óbito
2. Arritmias (bradiarritmias ou taquiarritmias, incluindo fibrilação)
3. AVC ou AIT (“ataque isquêmico transitório”)
4. Insuficiência respiratória/ventilatória
5. Perfuração de AD/VD
6. Hemorragia
7. Infeção
8. Efusão da pleura ou pericárdio
9. Pneumotórax

Exemplos de outros efeitos adversos que podem ocorrer após envio de sinais CCM™ estão listados na tabela abaixo, por ordem de gravidade clínica:

1. Função cardíaca anormal
2. Taquiarritmias atriais e ventriculares
3. Bradiarritmias atriais e ventriculares
4. Agravamento da insuficiência cardíaca
5. Lesão do tecido do miocárdio
6. Dor torácica

7. IMPLANTAÇÃO DO DISPOSITIVO

7.1 Considerações Gerais

Em termos gerais, o OPTIMIZER Smart IPG é implantado na região torácica direita. O acesso pela veia subclávia é preferível ao acesso pela veia axilar ou pela veia cefálica, porque é necessária a inserção de dois eletrodos intracardíacos. É possível implantar um eletrodo atrial opcional no apêndice atrial direito (AAD). Dois eletrodos ventriculares direitos são implantados para envio de sinais CCM™, sendo que um deles deve ser posicionado preferivelmente em posição septal anterior e a outro em posição septal posterior, aproximadamente a meio caminho entre a base e o ápex. A colocação de ambos os eletrodos em posição septal anterior ou posterior é uma alternativa aceitável, contanto que a distância entre os eletrodos seja de pelo menos 2 cm. Em pacientes que possuem um CDI, é necessário assegurar uma separação adequada entre os eletrodos de CCM™ e o eletrodo do CDI.

Advertência: Evite a síndrome de esmagamento da subclávia pelo posicionamento correto dos eletrodos. É necessário monitorar cuidadosamente os pacientes após o procedimento de implantação.

Advertência: Exerça cautela ao posicionar os eletrodos para evitar edema no plugue de eluição de corticoide ou formação de coágulos, o que pode impedir a retração da espiral.

Advertência: É importante evitar manuseio prolongado dos eletrodos e dos cateteres no sistema venoso; isso pode resultar em trombose venosa.

Advertência: Deve-se manusear eletrodos e cateteres com extremo cuidado durante a implantação, a fim de evitar perfuração da parede do ventrículo direito. Recomenda-se a realização de radiografia, ecocardiografia e consulta ao dispositivo após a implantação, para detectar perfurações, mesmo na ausência de sintomas correspondentes.

Advertência: **Para prevenir lesões vasculares e hemorragias, é preciso extrema cautela ao se introduzir cateteres e eletrodos em artérias e veias**.

7.2 Abertura da embalagem estéril dos eletrodos

Inspecione visualmente as embalagens dos eletrodos antes de abrir para a implantação. Siga as instruções fornecidas pelo fabricante dos eletrodos. Salvo indicação em contrário pelo fabricante do eletrodo, proceda conforme descrito abaixo para cada em balagem estéril:

- Abra a embalagem externa fora do campo estéril e retire a bandeja moldada de TYVEK/PET.
- Segure a aba e remova a película de TYVEK da bandeja moldada de PET externa, tendo o cuidado de não tocar a embalagem estéril interna.

- Utilizando técnica rigorosamente asséptica, abra o blister interno estéril e entregue ao(à) enfermeiro(a) assistente. Na cavidade ao lado da aba moldada, o recipiente interno de TYVEK/PET pode ser retirado da bandeja externa com fórceps.
- Remova a película interna a partir da aba.
- Retire o eletrodo da embalagem interna e coloque-o sobre uma superfície estéril que não solte fiapos.

7.3 Abertura da embalagem estéril do OPTIMIZER Smart

O OPTIMIZER Smart IPG é fornecido numa caixa externa que contém os documentos informativos e a embalagem esterilizada com óxido de etileno gasoso. A embalagem estéril contém um blister externo de TYVEK/PET, que por sua vez contém um blister interno de TYVEK/PET. Inspecione visualmente a embalagem antes de abrir para realizar o procedimento de implantação. Entre em contato com seu representante da Impulse Dynamics caso a embalagem ou o selo apresentem danos. O blister interno contém:

- 1 (um) OPTIMIZER Smart IPG
- 1 (um) torquímetro Allen 2 (11 oz-pol. = 77,68 mNm)
- 1 (um) plugue de porta

Abra a embalagem externa fora do campo estéril e retire a bandeja moldada de TYVEK/ PET. Para abrir a embalagem estéril:

- Começando pela aba, remova a película de TYVEK da bandeja moldada de PET externa, com cuidado para não tocar a embalagem interna estéril.
- Utilizando técnica rigorosamente asséptica, entregue o blister interno estéril ao(à) enfermeiro(a) assistente. O recipiente interno de TYVEK/PET pode ser removido da bandeja externa com fórceps inseridos na cavidade adjacente à aba da bandeja moldada.
- Remova a película interna começando da aba.
- Retire o OPTIMIZER Smart IPG e os acessórios.

7.4 Verificação de posicionamento de eletrodo

Observação: O controle do OMNI II Programmer (com OMNI Smart Software) não é estéril e não pode ser esterilizado. Será necessário colocar uma capa estéril no controle do programador para que possa ser levado para o campo estéril.

Coloque o controle do programador sobre o IPG. Peça ao operador do programador (que deve estar fora do campo estéril) que meça as impedâncias dos eletrodos para confirmar se são adequadas.

Observação: Qualquer desvio significativo da impedância dos eletrodos em verificação posterior pode ser sinal de deslocamento dos eletrodos ou de outro problema que precisa ser investigado.

7.4.1 Uso do cabo de extensão de eletrodos e dispositivo de teste OPTIMIZER

- Utilizando técnica rigorosamente asséptica, abra a embalagem estéril do cabo de extensão dos eletrodos (LEC) e entregue ao(à) enfermeiro(a) assistente.
- Peça ao(à) enfermeiro(a) assistente ou pessoa dentro do campo estéril que entregue o conector LEMO, de cor cinza, para o(a) técnico(a) fora do campo estéril.
- O conector LEMO deve ser ligado ao cabo adaptador IS-1 do dispositivo de teste OPTIMIZER.
- Uma pessoa dentro do campo estéril deve ligar os grampos jacaré do LEC aos eletrodos implantados, conforme descrito abaixo:
    - Conecte o eletrodo implantado como "eletrodo RV" (ventrículo direito) aos grampos das cores VERMELHA (ponta) e PRETA (anel).
    - Conecte o eletrodo implantado como "eletrodo LS" (detecção local) aos grampos das cores AMARELA (ponta) e VERDE (anel).
    - Se usar um eletrodo atrial, conecte o eletrodo implantado como "eletrodo RA" (átrio direito) aos grampos das cores AZUL (ponta) e BRANCA (anel).

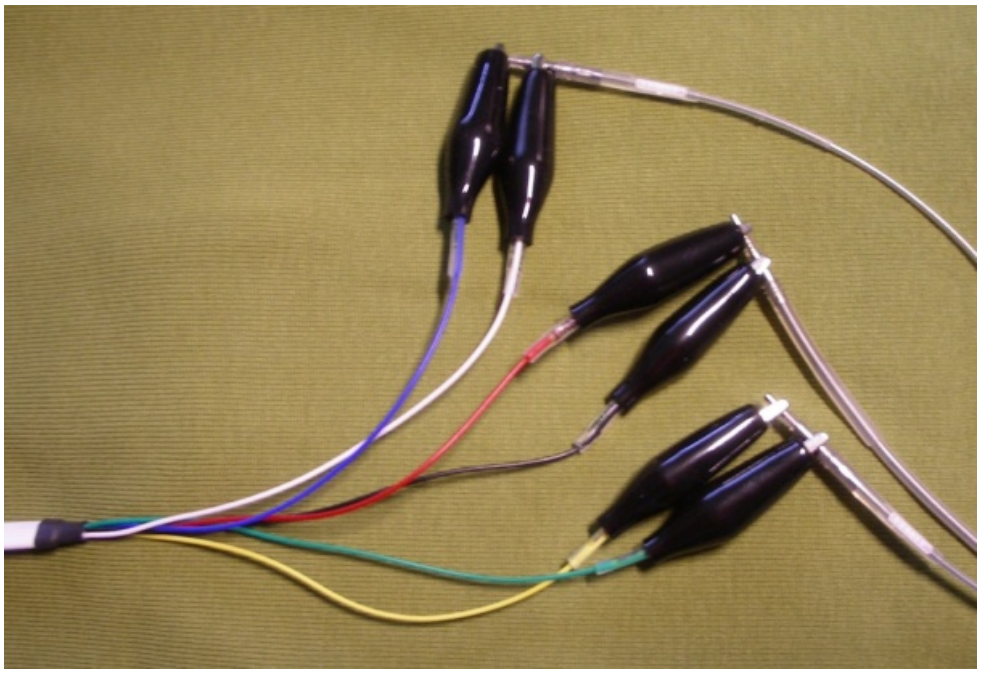

Figura 3: Grampos jacaré do cabo de extensão dos eletrodos conectados aos eletrodos

- O técnico assistente deve agora ser capaz de consultar o dispositivo de teste OPTIMIZER e visualizar os marcadores dos 2 ou 3 eletrodos implantados.

Observação: A decisão final relativa a qual dos eletrodos deve ser designado como RV ou LS deve ser tomada de acordo com qual dos eletrodos detecta primeiro o sinal elétrico do ventrículo. Geralmente, o eletrodo RV detecta o sinal do ventrículo antes do eletrodo LS.

- Peça à pessoa que estiver operando o programador (fora do campo estéril) que coloque o controle do programador sobre o dispositivo de teste OPTIMIZER e faça a consulta.
- Meça os valores de detecção dos eletrodos e verifique se estão adequados.
- Ajuste os valores detectados por cada eletrodo até obter uma detecção uniforme dos sinais elétricos cardíacos. Em seguida, dê início à terapia de modulação da contratilidade cardíaca com uma amplitude reduzida de 5,0 V.
- Meça as impedâncias dos eletrodos e confirme se estão dentro dos intervalos esperados.

Observação: Qualquer desvio significativo da impedância dos eletrodos ou valores de detecção em verificação posterior pode ser sinal de deslocamento dos eletrodos ou de outro problema que precisa ser investigado.

- Pergunte ao paciente se tem alguma sensação enquanto o dispositivo de teste OPTIMIZER aplica terapia de modulação de contratilidade. Se o paciente não relatar nenhuma sensação, aumente a amplitude dos sinais CCM™ para 7,5 V e repita a verificação.
- Se o paciente sentir desconforto ou outra sensação, identifique o eletrodo responsável; para isso, desative o envio de sinais CCM™ pelo canal V. Se não surtir efeito, reative o canal V e desative o canal LS. Se possível, o eletrodo responsável por provocar sensações deve ser reposicionado de forma a permitir a aplicação da terapia de modulação de contratilidade na amplitude máxima.
- Uma vez posicionados os eletrodos, o LEC pode ser desconectado dos eletrodos. Prenda cada eletrodo à respectiva manga de fixação. Limpe o corpo do eletrodo com soro fisiológico estéril antes de ligar a manga de fixação ao eletrodo. Prenda a manga de fixação com dois fios não absorvíveis e aperte levemente — **Não aperte demais**.

7.4.2 Sem utilizar o cabo de extensão dos eletrodos

Observação: O controle do OMNI II Programmer (com OMNI Smart Software) não é estéril e não pode ser esterilizado. Será necessário colocar uma capa estéril no controle do programador para que possa ser levado para o campo estéril.

- Conecte os eletrodos implantados ao OPTIMIZER Smart IPG (consulte detalhes em 7.5).
- Coloque o controle do programador sobre o IPG.

- Peça ao operador do programador (fora do campo estéril) que execute as seguintes operações:
    - Meça os valores de detecção dos eletrodos e confirme se estão adequados.
    - Ajuste os valores detectados por cada eletrodo até obter uma detecção uniforme dos sinais elétricos cardíacos. Em seguida, dê início à terapia de modulação da contratilidade cardíaca com uma amplitude reduzida de 5,0 V.
    - Meça as impedâncias dos eletrodos e confirme se estão dentro dos intervalos esperados.

Observação: Qualquer desvio significativo da impedância dos eletrodos ou valores de detecção em verificação posterior pode ser sinal de deslocamento dos eletrodos ou de outro problema que precisa ser investigado.

- Pergunte ao paciente se tem alguma sensação enquanto o dispositivo de teste OPTIMIZER aplica terapia de modulação de contratilidade. Se o paciente não relatar nenhuma sensação, aumente a amplitude dos sinais CCM™ para 7,5 V e repita a verificação.
- Se o paciente sentir desconforto ou outra sensação, identifique o eletrodo responsável; para isso, desative o envio de sinais CCM™ pelo canal V. Se não surtir efeito, reative o canal V e desative o canal LS. Se possível, o eletrodo responsável por provocar sensações deve ser reposicionado de forma a permitir a aplicação da terapia de modulação de contratilidade na amplitude máxima.
- Uma vez posicionados os eletrodos, prenda cada eletrodo a sua manga de fixação de eletrodo. Limpe o corpo do eletrodo com soro fisiológico estéril antes de ligar a manga de fixação ao eletrodo. Prenda a manga de fixação com dois fios não absorvíveis e aperte levemente — **Não aperte demais**.

7.5 Conexão dos eletrodos implantados ao OPTIMIZER Smart IPG

Considerações importantes:

- Ao apertar ou afrouxar os parafusos de fixação, sempre encaixe a ponta do torquímetro de forma que fique alinhado com o parafuso de fixação. Nunca encaixe o torquímetro em posição angulada em relação ao parafuso de fixação.
- Antes de inserir os conectores IS-1-BI dos eletrodos, inspecione visualmente se os parafusos de fixação estão protuberantes em alguma das cavidades do IPG (consulte o diagrama no IPG). Gire em sentido anti-horário usando um torquímetro Allen qualquer parafuso de fixação que esteja ultrapassando a parede da cavidade do IPG para corrigir sua posição. Gire o parafuso de fixação apenas o suficiente para que a ponta não fique dentro da cavidade do IPG. <u>Não remova completamente o parafuso de fixação do bloco terminal.</u>

- Sob nenhuma circunstância introduza itens além dos conectores dos eletrodos implantáveis (ou o plugue de porta) na porta do terminal de conectores do IPG.

Observação: Se os conectores estiverem corretamente instalados, a força de retenção dos conectores nos terminais é de pelo menos 10 N.

Limpe os plugues dos eletrodos com água destilada estéril (se usar soro fisiológico, seque os plugues com uma esponja cirúrgica) e insira completamente cada plugue no respectivo terminal de conector do IPG. As extremidades macho dos plugues dos eletrodos devem ser inseridas além dos terminais correspondentes das pontas dos eletrodos.

Observação: Antes de apertar os parafusos de fixação, verifique se o pino conector de cada eletrodo está completamente inserido no terminal de conector correspondente do OPTIMIZER Smart IPG.

Aperte os parafusos de fixação com o torquímetro Allen número 2 estéril incluído na embalagem do IPG. Gire o torquímetro no sentido horário até ouvir/sentir um clique nítido. Esse recurso evita que o parafuso de fixação fique apertado demais. Cuidadosamente tracione cada eletrodo pela região de alívio da tensão, conferindo que os eletrodos estejam firmemente presos ao terminal. Por último aperte os parafusos de fixação, confirmando o contato entre os anéis dos plugues e as peças correspondentes do bloco terminal.

Observação: Se não usar um eletrodo atrial com o OPTIMIZER Smart IPG, insira o plugue de porta fornecido com a embalagem do OPTIMIZER Smart IPG na porta "A" do IPG e aperte suavemente apenas o parafuso de fixação do anel. O comprimento excedente do plugue de porta pode ser encurtado, mas recomenda-se que pelo menos 1 cm de comprimento fique para fora do IPG, para permitir futura remoção do plugue de porta se for necessário conectar um eletrodo com detecção atrial.

Advertência: NÃO aperte o parafuso de fixação para evitar danos ao plugue de porta!

Observação: Como alternativa, qualquer plugue de porta IS-1 bipolar comercialmente disponível pode ser usado para conexão na porta atrial do OPTIMIZER Smart IPG.

7.6 Dissecção do bolso para o IPG

O método preferencial para a criação do bolso é a dissecção romba diretamente sobre a fáscia. O bolso deve ter apenas as dimensões necessárias para acomodar o IPG e quaisquer voltas excedentes dos eletrodos.

Observação: Ao fazer a dissecção do bolso, leve em consideração que o recarregamento só será possível caso a distância entre a base carregadora e o OPTIMIZER Smart IPG não ultrapasse 4 cm (1,5 pol.).

7.7 Inserção do OPTIMIZER Smart IPG e fechamento do bolso

Insira o OPTIMIZER Smart IPG no bolso subcutâneo. Embora seja teoricamente possível consultar e recarregar o OPTIMIZER Smart IPG em qualquer posição, o dispositivo deve preferencialmente ser inserido com as letras impressas voltadas para a frente, já que essa posição proporciona a melhor ligação entre a espiral de carregamento no interior do aparelho e o carregador OPTIMIZER Mini Charger.

A profundidade máxima do implante para consulta adequada ao dispositivo e carregamento não deve ultrapassar 2,5 cm. Enrole qualquer comprimento excedente dos eletrodos em volta do IPG ou sob o dispositivo, no bolso. A curva formada pelos eletrodos no ponto de saída terminal do conector do IPG deve ser leve e eles não podem estar sujeitos a qualquer tração ou tensão. Prenda o IPG à fáscia com uma sutura não absorvível e feche o bolso.

Radiografias pós-implantação devem ser feitas para descartar pneumotórax, mesmo que o paciente não apresente sintomas. Além disso, o funcionamento correto do dispositivo deve ser verificado através de consulta ao dispositivo, que também consegue detectar deslocamento dos eletrodos. Daí em diante, os pacientes devem receber cuidados pós-operatórios padrão por pelo menos 24 horas até a alta. Recomenda-se minimizar o uso de opioides.

Comentário: Se o paciente também tiver um cardioversor desfibrilador implantável (CDI), será preciso fazer um teste de interação de dispositivos concomitantes (consulte o Anexo III).

8. EXPLANTAÇÃO/TROCA DO DISPOSITIVO

É preciso cuidado especial ao se abrir o bolso do IPG, de forma a não danificar os eletrodos implantados com o OPTIMIZER Smart IPG. Depois da retirada do IPG do bolso, os parafusos de fixação podem ser afrouxados com um torquímetro Allen número 2 estéril. Segure o IPG com uma das mãos e segure um conector de eletrodos em silicone de cada vez, entre o polegar e o indicador. Desconecte cuidadosamente os conectores dos eletrodos do terminal, aplicando tração constante. A tração pode ser melhor se uma compressa estéril for usada para segurar os plugues. Nunca exerça tração sobre o corpo dos eletrodos; isso pode danificar os eletrodos e causar sua falha.

Observação:

- Ao apertar ou afrouxar um parafuso de fixação, sempre encaixe a ponta do torquímetro de forma que fique alinhado com o parafuso de fixação. Não encaixe o torquímetro em posição angulada em relação ao parafuso de fixação.
- Antes de inserir os conectores IS-1-BI dos eletrodos, inspecione visualmente se os parafusos de fixação estão protuberantes em alguma das cavidades do IPG. Gire em sentido anti-horário usando um torquímetro Allen qualquer parafuso de fixação que esteja ultrapassando a parede da cavidade do IPG para corrigir sua posição. Gire o parafuso de fixação apenas o suficiente para que a ponta não fique dentro da cavidade do IPG. Não remova completamente o parafuso de fixação do bloco terminal.

Limpe os plugues dos eletrodos com água destilada estéril (se usar soro fisiológico, seque os plugues com uma esponja cirúrgica) e insira completamente cada plugue no respetivo terminal de conector do OPTIMIZER Smart IPG. As extremidades dos plugues dos eletrodos devem ser inseridas além dos terminais correspondentes das pontas dos eletrodos. Aperte os parafusos de fixação com o torquímetro Allen número 2 estéril incluído na embalagem do OPTIMIZER Smart IPG. Gire o torquímetro no sentido horário até ouvir e sentir claramente um clique, que limita a aplicação de torque excessivo no parafuso de fixação. Cuidadosamente

tracione cada eletrodo pela região de alívio da tensão, conferindo que os eletrodos estejam firmemente presos ao terminal. Por último aperte os parafusos de fixação, confirmando o contato entre os anéis dos plugues e as peças correspondentes do bloco terminal.

Ao fazer a troca de um OPTIMIZER Smart IPG, inspecione visualmente a integridade do isolamento dos eletrodos. Nesse momento, as impedâncias e os limiares de detecção também devem ser avaliados através de um analisador de sistemas de marca-passo (PSA).

Em caso de explantação e não troca do OPTIMIZER Smart IPG, será necessário tampar os eletrodos implantados remanescentes após a desconexão do IPG.

Todos os OPTIMIZER Smart IPG explantados devem ser devolvidos à Impulse Dynamics para teste e análise; isso pode fornecer informações valiosas sobre como melhorar a qualidade e a confiabilidade do dispositivo.

Advertência: O OPTIMIZER Smart IPG não deve nunca ser incinerado. O IPG deve ser explantado antes da cremação de um paciente falecido.

Advertência: Os componentes implantáveis não devem ser reutilizados caso tenham sido anteriormente implantados em outro paciente.

9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNÇÕES E OPÇÕES DE PROGRAMAÇÃO

9.1 Modos de operação

O dispositivo implantável OPTIMIZER Smart IPG tem três modos de operação:

- Espera (OOO): O dispositivo está em espera; nenhum evento é detectado e nenhum trem de sinais CCM™ é enviado.
- ODO-LS-CCM ativo: O dispositivo detecta eventos atriais, ventriculares e locais e é capaz de enviar sinais CCM™.
- OVO-LS-CCM ativo: O dispositivo detecta eventos ventriculares e locais e é capaz de enviar sinais CCM™ sem que seja necessário detectar eventos atriais.

9.2 Estado CCM desligado

Em algumas condições, listadas abaixo, o OPTIMIZER Smart IPG é colocado num estado especial “Off” (Desligado):

- **Permanent Off** (Permanentemente desligado): Nesse estado, o OPTIMIZER Smart IPG não envia sinais CCM™, embora detecte e classifique eventos cardíacos. Esse estado só pode ser alterado através da aplicação OMNI Smart Programmer, sendo necessário reprogramar o OPTIMIZER Smart IPG sob supervisão médica. O paciente ou um médico pode forçar que o OPTIMIZER Smart IPG entre em estado **Permanent Off** colocando um ímã sobre o sítio do implante do OPTIMIZER Smart IPG, mantendo o ímã bem próximo ao dispositivo por pelo menos dois ciclos cardíacos (2–3 segundos).

  Observação: Esse estado **Permanent Off** é mantido mesmo após a remoção do ímã do local de implante.

- **DOWN (SUSPENSO):** Nesse estado, o OPTIMIZER Smart IPG não envia sinais CCM™ e pode não detectar eventos cardíacos. Esse estado só pode ser revertido através da redefinição do OPTIMIZER Smart IPG com a aplicação OMNI Smart Programmer sob supervisão médica. Na improvável eventualidade de operação irregular dos circuitos lógicos do sistema, o OPTIMIZER Smart IPG passa automaticamente para o estado "**DOWN**".

9.3 Detecção A/V

Através dos eletrodos implantados no coração, o OPTIMIZER Smart IPG consegue detectar e analisar a atividade em forma de sinais elétricos gerados pelo coração, tais como os eventos de despolarização elétrica que ocorrem durante o ciclo cardíaco. O controlador e os circuitos de geração de sinais do OPTIMIZER Smart IPG são programados para receber os sinais detectados pelos eletrodos e circuitos de detecção e, de acordo com o sinal detectado, analisar suas características (incluindo, por exemplo, magnitude e intervalo) e determinar se o sinal CCM™ deve ou não ser enviado e quando enviar o sinal CCM™.

Observação: Os ajustes de parâmetros atriais (A) só ficam ativos quando o OPTIMIZER Smart IPG está em modo ODO-LS-CCM ativo.

9.3.1 Eletrodos de detecção A/V

Os eventos ocorridos no lado direito do coração são detectados por dois eletrodos de detecção:

- **Eletrodo A:** eletrodo posicionado no átrio direito (A)
- **Eletrodo V:** eletrodo posicionado no ventrículo direito (V)

9.3.2 Parâmetros de detecção A/V

A polaridade e a sensibilidade de A e V são os parâmetros que determinam como os eventos ocorridos no lado direito do coração são detectados.

- **Sensitivity (Sensibilidade):** Com a aplicação OMNI Smart Programmer a Atrium sensitivity (Sensibilidade do átrio) pode ser ajustada para um de 13 valores no intervalo de 0,1 mV a 5,0 mV, e a Ventricle sensitivity (Sensibilidade do ventrículo) pode ser ajustada para um de 18 valores entre 0,1 mV e 10,0 mV.

  Observação: Quando o OPTIMIZER Smart IPG está em modo OVO-LS-CCM ativo, o valor mínimo permitido para sensibilidade do Ventrículo é de 1,0 mV.

- **Polarity (Polaridade):** O OPTIMIZER Smart IPG traz as seguintes opções de configuração da detecção A e V:
  - **Bipolar:** O sinal entre a "ponta" do eletrodo (eletrodo distal) e o "anel" (eletrodo proximal) de um eletrodo bipolar é detectado.
  - **Unipolar:** O sinal entre a "ponta" do eletrodo (eletrodo distal) e o gabinete do OPTIMIZER Smart IPG é detectado.

9.3.3 Refractory Period (Período refratário)

O Período refratário corresponde ao intervalo de tempo durante o qual o OPTIMIZER Smart IPG não detecta eventos. O período refratário aplica-se à detecção de eventos no lado direito do coração:

- **Refractory (Refratário):** Os sinais detectados nesse período após um evento atrial ou ventricular não são registrados como eventos atriais ou ventriculares. Com a aplicação OMNI Smart Programmer, é possível definir o período refratário A/V com valores entre 148 ms e 453 ms, em incrementos de 8 ms.

9.4 Opções de envio de sinais CCM™

O OPTIMIZER Smart IPG tem três opções de envio de sinais CCM™:

- **CCM OFF (CCM DESLIGADO):** Sem envio de sinais CCM™.
- **Timed (Cronometrado):** O dispositivo é programado para aplicar terapia de modulação de contratilidade cardíaca dentro de um certo período, entre a Start Time (Hora de início) (padrão: 0:00) e End Time (Hora de fim) (padrão: 23:59) durante o período especificado pelo ON Time (Tempo LIGADO) (padrão: 1 h) e com pausas correspondentes ao OFF Time (Tempo DESLIGADO) (padrão: 2h25m). A configuração padrão da terapia de modulação de contratilidade cardíaca é de 7 horas por dia.

  Observação: A fase ON (LIGADA) começa após cada processo de carregamento. O cronômetro reinicia o programa normal à meia-noite seguinte.
- **Continuous (Contínuo):** Envio contínuo de sinais CCM™ (apenas para fins de teste).

9.5 Envio de sinais CCM™

Esta seção descreve a forma como o OPTIMIZER Smart IPG implantável envia sinais CCM™ ao coração.

9.5.1 Canais

Os sinais CCM™ podem ser enviados através de um ou mais dos seguintes canais:

- **Eletrodo V**
- **Eletrodo LS**

9.5.2 Parâmetros dos sinais CCM™

Os sinais CCM™ são um trem de pulsos que incluem um número programável de pulsos consecutivos, cada um com duas fases de polaridade oposta e duração programável.

- **Number of Pulses (Número de pulsos):** Com a aplicação OMNI Smart Programmer, o número de pulsos pode ser ajustado como 1, 2 ou 3.

- **Delay (Latência):** O envio de sinais CCM™ é desencadeado pelo evento de detecção local. O parâmetro de latência (tempo de atraso) é o intervalo entre a borda inicial do evento que desencadeia a detecção local e o início do envio do trem de pulsos CCM™. Com a aplicação OMNI Smart Programmer, é possível definir o parâmetro de latência para valores entre 3 ms e 140 ms, em incrementos de 1 ms.

  Observação: Quando o OPTIMIZER Smart IPG está em modo OVO-LS-CCM ativo, o valor máximo permitido para este parâmetro é de 45 ms.

- **Amplitude:** Essa é a tensão inicial do sinal CCM™. Com a aplicação OMNI Smart Programmer, a amplitude pode ser definida com valor entre 4,0 V e 7,5 V, em incrementos de 0,5 V.

- **Duração da fase:** A duração da fase dos pulsos que compõem o sinal CCM™ pode ser programada com a aplicação OMNI Smart Programmer como um de 4 possíveis valores entre 5,14 ms e 6,60 ms. A duração de ambas as fases é automaticamente configurada com valores idênticos.

- **Phase Polarity (Polaridade da fase):** A aplicação OMNI Smart Programmer permite configurar a polaridade dos pulsos que formam os sinais CCM™ como Positive (Positiva) ou Negative (Negativa). Quando a polaridade da PHASE 1 (FASE 1) é configurada com um valor, a polaridade da PHASE 2 (FASE 2) é automaticamente configurada com o valor oposto.

9.5.3 Fase de equilíbrio

O envio de cada trem de pulsos de CCM™ é concluído com uma fase de equilíbrio, que descarrega qualquer polarização residual na interface eletrodo/ tecido. O equilíbrio é alcançado através do curto-circuito dos canais usados no envio dos sinais CCM™ durante um período de 40 ms.

9.5.4 Interação entre parâmetros

Para evitar a detecção de eventos falsos, o sinal CCM™ precisa ser enviado completamente dentro dos períodos refratários atrial direito e ventricular direito. Antes do final desses períodos refratários, uma janela de ruído de 86 ms é ativada, a fim de detectar interferências externas. Assim, o envio de sinais CCM™ deve terminar antes de a janela de ruído ser aberta. Isso é conseguido através da seguinte limitação:

- *A soma dos valores de Alert Start (Início do alerta), Alert Width (Largura do alerta), CCM Delay (Latência de CCM) e CCM Train Total Duration (Duração total do trem de CCM) deve ser menor que o mais baixo dos seguintes dois valores: right atrial refractory period (perído refratário atrial direito) ou right ventricular refractory period (período refratário ventricular direito) menos 86 ms.*

Caso o channel V (canal V) seja utilizado para envio de sinais CCM™, a fase de equilíbrio também precisa ser concluída antes do início da janela de ruído. Isso pode ser garantido através da seguinte limitação:

- *Caso o channel V (canal V) seja utilizado para envio de sinais CCM™, a soma dos valores de Alert Start (Início do alerta), Alert Width (Largura do alerta), CCM Delay (Latência de CCM), CCM Train Total Duration (Duração total do trem de CCM™) e Balancing Phase (Fase de equilíbrio) (40 ms) deve ser menor que o mais baixo dos seguintes dois valores: right atrial refractory period (período refratário atrial direito) ou right ventricular refractory period (período refratário ventricular direito) menos 86 ms.*

A hora de Alert Start (Início do alerta) refere-se ao evento ventricular direito. Assim, se o valor de Início do alerta for negativo e um evento de detecção local for detectado durante o intervalo AV, será necessário que ocorra e seja detectado um evento ventricular direito antes que o dispositivo possa determinar se o evento ocorreu dentro da janela de alerta. Isto significa que o OPTIMIZER Smart IPG não poderá enviar um sinal CCM™ antes da ocorrência do evento ventricular direito.
Isso segue a seguinte limitação:

- *A soma dos valores de Alert Start (Início do alerta) e CCM Delay (Latência de CCM) deve ser igual ou superior a 3 ms.*

9.6 Parâmetros de inibição de CCM™

Ao analisar a série de eventos cardíacos detectados com base na sua sucessão e ordem temporal, o OPTIMIZER Smart IPG "decide" em cada ação cardíaca se envia ou não sinais CCM™.

9.6.1 Número de batimentos para inibição de CCM™

Durante o período de inibição de envio de sinais CCM™, é possível programar o número de batimentos durante os quais o envio de sinais CCM™ deve permanecer inibido após o evento inicial de inibição. A aplicação OMNI Smart Programmer permite selecionar um valor entre 1 e 16 para o número total de batimentos inibidos. Isso quer dizer que o envio de sinais CCM™ pode ser inibido por 0 a 15 batimentos adicionais além do batimento correspondente ao evento inicial de inibição.

Observe que esse número de ciclos inibidos se aplica ao evento mais recente que levou à inibição, ou seja, uma condição de inibição que ocorra durante um período em que o envio de sinais CCM™ já está inibido dá início a um novo período de inibição.

9.6.2 Condições que causam a inibição

Os seguintes eventos são detectados pelo OPTIMIZER Smart IPG durante o estado **Active** (Ativo). Esses eventos também são incluídos no conjunto de dados estatísticos, sendo considerados eventos marcadores transmitidos. Quando o envio de trem de pulsos CCM™ está ligado, esses eventos inibem o envio de sinais CCM™.

- **Short AV (AV Curto):** O intervalo entre um evento atrial e um evento ventricular é considerado "Short AV" (AV Curto) se ficar abaixo de um limiar configurado. Usando a aplicação OMNI Smart Programmer, o limiar de AV Curto pode ser definido como um de 49 valores entre 23 ms e 398 ms. O envio de sinais CCM™ é *sempre inibido* caso uma condição de AV Curto seja detectada.

  Observação: Esse parâmetro só fica ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG está no modo ODO-LS-CCM ativo.

- **Long AV (AV Longo):** O intervalo entre um evento atrial e um evento ventricular é considerado "Long AV" se ficar acima de um limiar configurado. Usando a aplicação OMNI Smart Programmer, o limiar de AV Longo pode ser definido como um de 49 valores entre 23 ms e 398 ms. O envio de sinais CCM™ é *sempre inibido* caso uma condição de AV Longo seja detectada.

  Observação: Esse parâmetro só fica ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG está no modo Active ODO-LS-CCM (ODO-LS-CCM ativo).

- **Atrial Tachycardia (Taquicardia atrial):** Uma frequência atrial acima de um determinado limiar é considerada taquicardia atrial. Usando a aplicação OMNI Smart Programmer, a frequência limiar de taquicardia atrial pode ser definida como um de 51 valores entre 62 bpm e 179 bpm. O envio de sinais CCM™ é *sempre inibido* se houver detecção de taquicardia atrial.

  Observação: Esse parâmetro só fica ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG está no modo Active ODO-LS-CCM (ODO-LS-CCM ativo).

- **Premature Ventricular Contractions (Contrações ventriculares prematuras) (PVC):** Um evento ventricular direito detectado é considerado PVC se for precedido de outro evento ventricular direito sem um evento atrial detectado entre eles. O envio de sinais CCM™ é *sempre inibido* caso uma condição de PVC seja detectada.

  Observação: Esse parâmetro só fica ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG está no modo Active ODO-LS-CCM (ODO-LS-CCM ativo).

- **LS Out of Alert (LS fora do alerta):** Um evento de detecção local detectado após o final da janela de Local Sense Alert (Alerta de detecção local) desencadeia uma condição de LS Out of Alert (detecção local fora do alerta). A janela de alerta de detecção local corresponde ao intervalo durante o qual a borda inicial de eventos válidos de detecção local desencadeia o envio de sinais CCM™. A Seção 9.8.1 detalha como fazer essa programação.
- **Ventricular Tachycardia (Taquicardia ventricular) (VT):** Qualquer frequência ventricular que ultrapasse um determinado limiar é considerada taquicardia ventricular. Usando a aplicação OMNI Smart Programmer, a frequência limiar de taquicardia ventricular pode ser definida como um de 19 valores entre 62 bpm e 110 bpm. O envio de sinais CCM™ é *sempre inibido* se houver detecção de taquicardia ventricular.

  Observação: Esse parâmetro só fica ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG está no modo Active OVO-LS-CCM (OVO-LS-CCM ativo).
- **Atrial and ventricular noise (Ruído atrial e ventricular):** Apesar dos vários métodos para detecção e filtro de sinais de ruído implementados no OPTIMIZER Smart IPG, o ruído emitido por fontes eletromagnéticas poderosas (p. ex. telefones portáteis, transmissores de rádio etc.), assim como o ruído de eventos fisiológicos (p. ex. miopotenciais etc.), pode interferir com a detecção de eventos cardíacos.

  Sempre que sinais de frequência mais altas (acima de 11,6 Hz) forem detectados no canal atrial ou ventricular, a lógica de controle do OPTIMIZER Smart IPG supõe a presença de ruído e declara uma condição de ruído A/V. O envio de sinais CCM™ é *sempre inibido* se houver detecção de ruído atrial ou ventricular.

9.7 Detecção local

A atividade elétrica local do miocárdio ventricular é detectada pelo eletrodo de detecção local (LS). A sensibilidade do canal LS pode ser ajustada com a aplicação OMNI Smart Programmer como um de 18 valores entre 0,1 mV e 10,0 mV.

Observação: Quando o OPTIMIZER Smart IPG está em modo Active OVO-LS-CCM (OVO-LS-CCM ativo), o valor mínimo permitido para este parâmetro é de 1,0 mV.

9.8 Acionamento de CCM™ de acordo com eventos de detecção local

O envio de trens de sinais CCM™ é sincronizado com a atividade elétrica intrínseca do miocárdio nas proximidades do eletrodo de detecção local (LS). O canal LS é configurado para detectar a atividade elétrica de uma área pequena e localizada do coração (próxima ao local de fixação do eletrodo LS). Em resposta à atividade detectada, o OPTIMIZER Smart IPG avalia o sinal elétrico do miocárdio para determinar se satisfaz os critérios definidos de acordo com os parâmetros de LS configurados no dispositivo.

Caso os critérios sejam atendidos, o dispositivo envia o estímulo CCM™. O momento em que o sinal é detectado pelo canal LS dentro de um ciclo cardíaco, especialmente no que diz respeito à onda R, é o principal critério para o OPTIMIZER Smart IPG classificar o ciclo como normal ou anormal. Os sinais CCM™ *não são enviados* durante ciclos classificados como anormais.

Contanto que o envio de sinais CCM™ não seja impedido pela identificação de evento de detecção local incompatível com a janela de alerta, o OPTIMIZER Smart IPG pode enviar pulsos CCM™ para milhares de batimentos cardíacos ao longo de um dia. Ele pode, por exemplo, enviar sinais CCM™ para vários milhares de batimentos por 50.000 batimentos consecutivos.

9.8.1 Janela de alerta de detecção local

A janela de Local Sense Alert (Alerta de detecção local) local será aberta quando a lógica interna do dispositivo detectar eventos ventriculares correspondentes a ciclos cardíacos não classificados como anormais devido a ruído, taquicardia atrial ou suspeita de PVCs. A janela de alerta pode ficar dentro do intervalo AV, dentro do intervalo VA ou parcialmente dentro dos intervalos AV e VA.

O primeiro evento detectado dentro da janela desencadeia o envio de sinais CCM™.

Eventos válidos de detecção local que ocorrerem fora da janela de alerta serão considerados PVCs e inibirão o envio de sinais CCM™ durante um determinado número programável de ciclos. Eventos de detecção local inibitórios podem ser detectados mesmo entre o desencadeamento de um evento de detecção local e o início do sinal CCM™ correspondente, que nesse caso não será enviado.

A janela de alerta de detecção local corresponde ao intervalo durante o qual a borda inicial de eventos válidos de detecção local é usada para desencadear o envio de sinais CCM™.

O posicionamento desta janela em relação ao tempo é determinado por dois parâmetros programáveis:

- **Alert Start** (Início do alerta): Começa com o evento ventricular direito. Com a aplicação OMNI Smart Programmer, é possível definir o parâmetro de início do alerta para valores entre -100 ms e 100 ms, em incrementos de 2 ms. Observe que a janela de alerta começa dentro do intervalo AV se o valor for negativo.
- **Alert Width** (Largura do alerta): Equivalente à duração da janela de alerta. Com a aplicação OMNI Smart Programmer, é possível definir o parâmetro de largura do alerta para valores entre 1 ms e 40 ms, em incrementos de 1 ms. Caso a soma dos valores de **Alert Start** e **Alert Width** seja negativa, a janela de alerta termina dentro do intervalo AV.

  Observação: Quando o OPTIMIZER Smart IPG está em modo Active OVO-LS-CCM (OVO-LS-CCM ativo), o valor máximo permitido para este parâmetro é de 30 ms.

A borda inicial do primeiro evento detectado dentro dessa janela é utilizada para desencadear o envio de sinais CCM™. Quando um evento é detectado, a janela de alerta de detecção local é imediatamente fechada. Quaisquer eventos de detecção local identificados após o fechamento da janela são considerados como tendo ocorrido fora da janela de alerta e levam ao estado **LS Out of Alert** (LS fora do alerta).

Quando um evento de detecção local é identificado fora da janela de alerta, o envio de sinais CCM™ é *sempre inibido.*

9.8.2 Períodos refratários de detecção local

Com exceção dos eventos ocorridos durante os períodos refratários de detecção local, qualquer evento detectado através do canal LS é considerado um evento válido de detecção local.

Períodos refratários de detecção local incluem:

- **Pre A Refractory Period (Período refratário pré-A):** Termina com o evento atrial. Com a aplicação OMNI Smart Programmer, é possível definir a duração para valores entre 0 ms e 55 ms, em incrementos de 5 ms.

  Observação: Esse parâmetro só fica ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG está no modo Active ODO-LS-CCM (ODO-LS-CCM ativo).

- **Post A Refractory Period (Período refratário pós-A):** Tem início com o evento atrial. Com a aplicação OMNI Smart Programmer, é possível definir a duração para valores entre 0 ms e 55 ms, em incrementos de 5 ms.

  Observação: Esse parâmetro só fica ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG está no modo Active ODO-LS-CCM (ODO-LS-CCM ativo).

- **Pre V Refractory Period (Período refratário pré-V):** Termina com o evento ventricular. Com a aplicação OMNI Smart Programmer, é possível definir a duração para valores entre 0 ms e 55 ms, em incrementos de 5 ms.

- **Post A Refractory Period (Período refratário pós-A):** Tem início com o evento ventricular. Com a aplicação OMNI Smart Programmer, é possível definir a duração para valores entre 0 ms e 39 ms, em incrementos de 1 ms.

- **Post LS Refractory Period (Período refratário pós-LS):** Tem início com um evento LS válido. Com a aplicação OMNI Smart Programmer, a duração pode ser definida como um de 56 valores entre 15 ms e 250 ms.

- **Post CCM™ Refractory Period (Período refratário pós-CCM™)** Começa com o início do trem de sinais CCM™ e termina no final do **Right V Refractory Period** (Período refratário do V direito).

9.8.3 Comentários

Se os períodos refratários LS pré e pós-ventriculares estiverem dentro da janela de alerta de detecção local (ou seja, se o valor do início do alerta for negativo e a soma dos valores do início do alerta e da largura do alerta for maior do que o período refratário pós-ventricular), apenas eventos de detecção local detectados dentro da janela de alerta e fora dos períodos refratários LS ventriculares acionarão o envio de sinais CCM™.

Se um evento de detecção local for detectado depois do fechamento da janela e antes do início do envio do trem de sinais CCM™, o novo evento será considerado fora da janela de alerta e o envio de sinais CCM™ será inibido.

No modo ODO-LS-CCM ativo, a janela de alerta de detecção local não pode começar antes do evento atrial. Assim, se o início do alerta ocorrer antes do final do período refratário pós-atrial (o início do alerta é negativo e o intervalo AV menos o período refratário pós-atrial é menor que o valor absoluto do início do alerta), a janela de alerta de detecção local começará ao final do período refratário pós-atrial.

9.8.4 Interação entre parâmetros

Os sinais de detecção local são ignorados durante os períodos refratários de detecção local. Assim, a aplicação OMNI Smart Programmer não permite que *a janela de alerta comece ou termine dentro do período refratário pré-ventricular e/ou pós-ventricular.*

10. SERVIÇO E GARANTIA

Para assistência de emergência, a Impulse Dynamics tem uma equipe técnica de sobreaviso 24 horas por dia. Se precisar de assistência, entre em contato com seu representante local da Impulse Dynamics.

10.1 Informações sobre a garantia limitada

A Impulse Dynamics garante que todos os IPGs (incluindo os respectivos firmware e software) estarão livres de defeitos de fabricação e materiais durante um período de 24 meses após a implantação original do IPG, a menos que seja necessário um período mais longo conforme a legislação aplicável ("Período de garantia").

Se algum IPG ou peça deste apresentar aparente defeito de fabricação ou materiais, ou se não cumprir as especificações aplicáveis, a Impulse Dynamics substituirá os componentes implantáveis que apresentem defeito ou não conformidade ou reparará ou substituirá componentes não implantáveis que apresentem defeito ou não conformidade. O período de garantia de um IPG substituído ou reparado será o tempo restante do período de garantia original ou nove meses a partir da entrega do IPG reparado ou substituído, o que for mais longo.

Pela presente garantia, a Impulse Dynamics não será responsabilizada se os testes e as análises revelarem que o alegado defeito ou não conformidade do IPG não está presente ou que foi causado por uso indevido, negligência, implantação ou acompanhamento inadequados ou tentativas de reparo não autorizadas por parte do usuário, ou devido a acidente, incêndio, descargas elétricas ou outros perigos.

10.2 Carregamento obrigatório da bateria

A bateria recarregável do OPTIMIZER Smart IPG foi concebida para proporcionar desempenho ótimo se for completamente recarregada semanalmente. Apesar de ser aceitável ocasionalmente haver um intervalo superior a uma semana entre ciclos de carregamento, são necessárias sessões de recarregamento semanais regulares para evitar a deterioração da bateria, o que em última análise diminuiria a longevidade do dispositivo.

ANEXO I

Para conveniência do usuário, a seguinte visão geral apresenta um breve e sucinto resumo das características do OPTIMIZER Smart IPG. Alguns destes dados também são apresentados no manual, em forma de texto.

Características físicas

Modelo	OPTIMIZER Smart IPG
Altura (mm)	69,4 ± 2,0
Largura (mm)	47,5 ± 0,5
Espessura (mm)	11,5 ± 0,5
Volume (cm^3)	30,5 ± 0,5
Massa (g)	46 ± 3,0
Área de metal exposto (cm^2)	58,1
ID radiopaca	**ID OS y**[1]
Materiais em contato com tecido humano	Titânio Resina epóxi Borracha de silicone
Conectores de eletrodo	3,2 mm; IS-1/VS-1

[1]O código do fabricante representa a Impulse Dynamics; o código de ID para o OPTIMIZER é "OS"; y corresponde ao código do ano: A para 2015, B para 2016, C para 2017, D para 2018 etc.

Bateria

Modelo e tipo IEC	QL02001, recarregável
Fabricante	Quallion
Química	Íon de lítio
Indicador de bateria baixa	3,3 V
Vida útil da bateria	>15 anos[1]
Capacidade aproximada da recarga completa até o indicador de bateria baixa	200 mAh

[1] A troca do IPG é indicada quando ele já não conseguir manter a administração da terapia CCM durante uma semana completa com o recarregamento semanal de rotina.

Consumo de energia

Modo	Corrente
OOO	Menos de 40 µA
ODO-LS-CCM OFF (DESLIGADO)	Menos de 45 µA
ODO-LS-CCM ON (LIGADO)	Menos de 1200 µA[1]

[1]O consumo de energia pelo OPTIMIZER Smart IPG depende muito da energia enviada pelo trem de pulsos CCM™.

Modo de segurança

Modo	Descrição
Modo DOWN (SUSPENSO)	O dispositivo entra no modo DOWN sempre que está em condições consideradas resultantes de falha dos circuitos ou do software do dispositivo. No modo DOWN, o dispositivo fica completamente inativo; sinais CCM™ não são enviados e eventos cardíacos não são detectados. Para retirar o dispositivo desse modo, a redefinição do dispositivo deverá ser executada sob supervisão médica.

Parâmetros programáveis

MODOS DE OPERAÇÃO

Modo	Características
OOO	Modo espera: nenhum evento é detectado e nenhum trem de pulsos CCM™ é enviado.
ODO-LS-CCM	Modo ativo em que o dispositivo detecta eventos atriais, ventriculares e locais e é capaz de enviar sinais CCM™.
OVO-LS-CCM	Modo ativo em que o dispositivo detecta eventos ventriculares e locais e é capaz de enviar sinais CCM™ sem que seja necessário detectar eventos atriais.

PARÂMETROS DE DETECÇÃO A/V

Nome do parâmetro	Valores
Atrium sense amplifier sensitivity (Sensibilidade do amplificador de detecção atrial)	13 valores possíveis entre 0,1 mV e 5,0 mV[1]
Ventricle sense amplifier sensitivity (Sensibilidade do amplificador de detecção ventricular)	18 valores possíveis entre 0,1 mV e 10,0 mV
Atrium sensing polarity[1] (Polaridade de detecção atrial)	Unipolar, Bipolar

PARÂMETROS DE DETECÇÃO A/V

Ventricle sensing polarity (Polaridade de detecção ventricular)	Unipolar, Bipolar
Atrium refractory period[1] (Período refratário atrial)	Entre 148 ms e 453 ms, em incrementos de 8 ms
Ventricle refractory period (Período refratário ventricular)	Entre 148 ms e 453 ms, em incrementos de 8 ms

[1]: Ativo apenas quando o OPTIMIZER Smart IPG está no modo ODO-LS-CCM ativo.

PARÂMETROS DO TREM DE CCM™

Nome dos parâmetros	**Valores**	
CCM Mode (Modo CCM)	CCM OFF (CCM DESLIGADO)	Trem de pulsos não habilitado
	Timed (Cronometrado)	Conforme definição pelos valores de parâmetro programados na aba de cronograma de CCM.
	Continuous (Contínuo)	O trem de pulsos fica habilitado o dia todo.
Number of Pulses (Número de pulsos)	1, 2 ou 3	
CCM™ Train Delay (Latência do trem de CCM™)	Entre 3 ms e 140 ms, em incrementos de 1 ms	
CCM™ Pulse Amplitude (Amplitude do pulso CCM™)	Entre 4,0 V e 7,5 V, em incrementos de 0,5 V	
CCM™ Delivery Channels (Canais de envio de sinais CCM™)	LS e/ou V	
Duração da fase 1	4 possibilidades entre 5,14 ms e 6,60 ms.	
Polaridade da fase 1	“Positiva” ou “Negativa”.	

PARÂMETROS DE INIBIÇÃO DE CCM™

Nome do parâmetro	**Valores**
Count (Contagem)	Entre 1 e 16 em incrementos de 1
Short AV[1] (AV Curto)	49 possibilidades entre 23 ms e 398 ms
Long AV[1] (AV Longo)	49 possibilidades entre 23 ms e 398 ms
Atrial Tachycardia Rate[1] (Frequência de taquicardia atrial)	51 possibilidades entre 62 bpm e 179 bpm
Ventricular Tachycardia Rate[2] (Frequência de taquicardia ventricular)	19 possibilidades entre 62 bpm e 110 bpm

[1]: Ativo apenas quando o OPTIMIZER Smart IPG está no modo ODO-LS-CCM ativo.
[2]: Ativo apenas quando o OPTIMIZER Smart IPG está no modo OVO-LS-CCM ativo.

PARÂMETRO DE DETECÇÃO LOCAL

Nome do parâmetro	Valores
Local Sense Sensitivity (Sensibilidade de detecção local)	18 valores possíveis entre 0,1 mV e 10,0 mV
Local Sense Alert Start (Início do alerta de detecção local)	Entre -100 ms e 100 ms, em incrementos de 2 ms
Local Sense Alert Width (Largura do alerta de detecção local)	Entre 1 ms e 40 ms, em incrementos de 1 ms
Local Sense Pre-Atrial refractory period[1] (Período refratário pré-atrial de detecção local)	Entre 0 ms e 55 ms, em incrementos de 5 ms
Local Sense Post-Atrial refractory period[1] (Período refratário pós-atrial de detecção local)	Entre 0 ms e 55 ms, em incrementos de 5 ms
Local Sense Pre-Ventricular refractory period (Período refratário pré-ventricular de detecção local)	Entre 0 ms e 55 ms, em incrementos de 5 ms
Local Sense Post-Ventricular refractory period (Período refratário pós-ventricular de detecção local)	Entre 0 ms e 39 ms, em incrementos de 1 ms
Local Sense Post-LS refractory period (Período refratário pós-LS de detecção local)	Entre 15 ms e 25 ms em incrementos de 1 ms e entre 25 ms e 250 ms em incrementos de 5 ms

[1]: Ativo apenas quando o OPTIMIZER Smart IPG está no modo ODO-LS-CCM ativo.

Configurações de fábrica

PARÂMETROS RELACIONADOS AO CONTROLE DA DETECÇÃO CARDÍACA DIREITA

Mode (Modo)	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Sensibilidade do amplificador de detecção atrial)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Sensibilidade do amplificador de detecção ventricular)	2,0 mV
Ventricular Sensing Polarity (Polaridade de detecção ventricular)	Bipolar
Atrial Sensing Polarity (Polaridade de detecção atrial)	Bipolar
Ventricular Refractory Period (Período refratário ventricular)	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period (Período refratário atrial pós-ventricular)	250 ms

ATIVAÇÃO DE TREM DE PULSOS CCM™

CCM™ Pulse train enable (Ativar trem de pulsos CCM™)	DESLIGADO

CRONOMETRAGEM DE TREM DE PULSOS CCM™

Number of pulses (Número de pulsos)	2
Train delay (Latência de trens)	35 ms
Phase 1 duration (Duração da fase 1)	5,14 ms
Phase 2 duration (Duração da fase 2)	5,14 ms
Phase 1 polarity (Polaridade da fase 1)	Positiva
Phase 2 polarity (Polaridade da fase 2)	Negativa

CRONOMETRAGEM DE TREM DE PULSOS CCM™

CCM™ Pulse Amplitude (Amplitude do pulso CCM™)	7,5 V
CCM™ signal delivery channel (Canais de envio de sinais CCM™)	LS, V
Interval (Intervalo)	0 ms

ALGORITMO DE INIBIÇÃO DE CCM™

Contagem de inibição de CCM™	2 batimentos
Short AV Delay (Latência de AV Curto)	70 ms
Long AV Delay (Latência de AV Longo)	398 ms
Atrial tachycardia rate (Frequência de taquicardia atrial)	154 bpm

PARÂMETROS PROGRAMÁVEIS DE CANAL LS

LS Sensitivity (Sensibilidade LS)	2,0 mV
LS Alert Window Start (Início de janela de alerta LS)	-10 ms
LS Alert Window Width (Largura de janela de alerta LS)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (Período refratário LS pré-atrial LS)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (Período refratário LS pós-atrial LS)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (Período refratário LS pré-ventricular LS)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (Período refratário LS pós-ventricular LS)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (Período refratário LS pós-LS	20 ms

PARÂMETROS DE MARCAÇÃO DE CCM™

Start time (Hora de início)	00:00
End time (Hora de fim)	23:59
On Time (Tempo ligado)	01:00
Off Time (Tempo desligado)	02:25

PARÂMETROS DE ALARME DO CARREGADOR

Minimum Target % for CCM™ Delivery (% mínima do alvo para envio de CCM™)	30%
Maximum Lead Displacement (Deslocamento máximo de eletrodo)	20%

Programação de emergência

PARÂMETROS RELACIONADOS AO CONTROLE DA DETECÇÃO CARDÍACA DIREITA

Mode (Modo)	OOO
Atrial Sense Amplifier Sensitivity (Sensibilidade do amplificador de detecção atrial)	1,3 mV
Ventricular Sense Amplifier Sensitivity (Sensibilidade do amplificador de detecção ventricular)	2,0 mV
Ventricular Sensing Polarity (Polaridade de detecção ventricular)	Bipolar
Atrial Sensing Polarity (Polaridade de detecção atrial)	Bipolar
Ventricular Refractory Period (Período refratário ventricular)	250 ms
Post-Ventricular Atrial Refractory Period (Período refratário atrial pós-ventricular)	250 ms

ATIVAÇÃO DE TREM DE PULSOS CCM™

CCM™ Pulse train enable (Ativar trem de pulsos CCM™)	DESLIGADO

CRONOMETRAGEM DE TREM DE PULSOS CCM™

Number of pulses (Número de pulsos)	2
Train delay (Latência de trens)	35 ms
Phase 1 duration (Duração da fase 1)	5,14 ms
Phase 2 duration (Duração da fase 2)	5,14 ms
Phase 1 polarity (Polaridade da fase 1)	Positiva
Phase 2 polarity (Polaridade da fase 2)	Negativa

CRONOMETRAGEM DE TREM DE PULSOS CCM™

CCM™ Pulse Amplitude (Amplitude do pulso CCM™)	7,5 V
CCM™ signal delivery channel (Canais de envio de sinais CCM™)	LS, V
Interval (Intervalo)	0 ms

ALGORITMO DE INIBIÇÃO DE CCM™

Parâmetros programáveis para inibir o envio de sinais CCM™	
Contagem de inibição de CCM™	2 batimentos
Short AV Delay (Latência de AV Curto)	70 ms
Long AV Delay (Latência de AV Longo)	398 ms
Atrial tachycardia rate (Frequência de taquicardia atrial)	154 bpm

PARÂMETROS PROGRAMÁVEIS DE CANAL LS

LS Sensitivity (Sensibilidade LS)	2,0 mV
LS Alert Window Start (Início de janela de alerta LS)	-10 ms
LS Alert Window Width (Largura de janela de alerta LS)	30 ms
LS Pre-Atrial LS Refractory Period (Período refratário LS pré-atrial LS)	5 ms
LS Post-Atrial LS Refractory Period (Período refratário LS pós-atrial LS)	5 ms
LS Pre-Ventricular LS Refractory Period (Período refratário LS pré-ventricular LS)	0 ms
LS Post-Ventricular LS Refractory Period (Período refratário LS pós-ventricular LS)	0 ms
LS Post-LS Refractory Period (Período refratário LS pós-LS)	20 ms

PARÂMETROS DE MARCAÇÃO DE CCM™

Start time (Hora de início)	00:00
End time (Hora de fim)	23:59
On Time (Tempo ligado)	01:00
Off Time (Tempo desligado)	02:25

PARÂMETROS DE ALARME DO CARREGADOR

Minimum Target % for CCM™ Delivery (% mínima do alvo para envio de CCM™)	30%
Maximum Lead Displacement (Deslocamento máximo de eletrodo)	20%

ANEXO II

Comunicação/Telemetria

Entre o OPTIMIZER Smart IPG e o OMNI II Programmer (com OMNI Smart Software):

- **Do OPTIMIZER Smart IPG para o OMNI II Programmer (com OMNI Smart Software):**
  - PPM: "0" = 180 µs, "1" = 270 µs
  - 14,5 kHz LC excitada por pulso
  - 1 ciclo por pulso até atenuação para 10%
  - Energia investida por pulso 0,36 µJ → 5,14 mW_{pico} por pulso; 1,8 $mW_{média}$
- **Do OMNI II Programmer (com OMNI Smart Software) para o OPTIMIZER Smart IPG:**
  - AM: "0" = sem portadora, "1" = portadora para 305 µs
  - 23 kHz frequência da portadora
  - Potência: 0,56 W_{pico}; 0,27 $W_{média}$

ANEXO III

Procedimento de testes para interação entre dispositivos:

Pacientes com dispositivos concomitantes (p. ex. CDI, marca-passo) precisam fazer testes adicionais ao final do procedimento de implantação para assegurar que o OPTIMIZER Smart IPG e o dispositivo concomitante funcionem corretamente. As etapas do procedimento de teste obrigatório são:

1. Programe o CDI de forma a não enviar terapia antitaquicárdica durante esse teste.
2. Ative a terapia de modulação de contratilidade cardíaca e configure as janelas de detecção do OPTIMIZER Mini IPG para que ocorra envio uniforme da terapia de modulação de contratilidade cardíaca na presença do dispositivo concomitante.
3. Aumente sucessivamente a latência do trem de CCM™ e observe os eletrogramas intracardíacos (CDI-EGM) em tempo real para determinar a latência máxima de trem de CCM™ permitida antes de o CDI começar a detectar a terapia de modulação de contratilidade cardíaca erroneamente como ondas R.
4. Documente a latência máxima de trem de CCM™.
5. Reprograme a latência de CCM™ para o valor pré-teste.
6. Documente a reprogramação da latência de trem de CCM™ com uma impressão dos parâmetros do IPG.
7. Reprograme o CDI para que possa realizar a terapia antitaquicárdica.
8. Documente a reativação da terapia antitaquicárdica através da impressão dos parâmetros do CDI.

ANEXO IV

A. Resumo clínico atual: FIX-HF-5C

1.0 Desenho do estudo

O FIX-HF-5C foi um estudo multicêntrico prospectivo, randomizado, com cegamento de terceiros, envolvendo 160 pacientes. Os principais critérios de inclusão foram FE ≥ 25% e ≤ 45%, ritmo sinusal normal, duração do QRS < 130 ms e Classe III da NYHA ou insuficiência cardíaca ambulatorial IV, mesmo com terapia recomendada (incluindo CDI quando indicado). Os principais critérios de exclusão foram VO_2 máximo de referência < 9 ou > 20 mL/min/kg, hospitalização por insuficiência cardíaca 30 dias antes da inclusão, ectopia clinicamente significativa (> 8.900 contrações ventriculares prematuras [PVCs]/24 horas), intervalo PR > 375 ms e fibrilação atrial crônica ou flutter atrial nos 30 dias anteriores à inclusão.

A data de implantação do dispositivo foi agendada para todos os pacientes elegíveis, o que serviu como a data de início do estudo (SSD) para todos os pacientes. Os pacientes foram então randomizados 1:1 para OMT contínuo sozinho (grupo controle) ou OMT mais CCM (grupo CCM). Os pacientes randomizados para o grupo CCM receberam implante com o dispositivo e a data do implante foi cancelada para os pacientes randomizados para o grupo controle. Os pacientes retornaram à clínica para avaliação em 2 semanas, 12 semanas e 24 semanas. As visitas de acompanhamento incluíram 2 testes de esforço cardiopulmonar (CPX), uma avaliação da NYHA com cegamento, uma avaliação da qualidade de vida do MLWHFQ e uma avaliação de eventos adversos (EAs).

Cegamento do teste funcional da NYHA e esforço cardiopulmonar (CPX)

A avaliação da NYHA foi feita com cegamento por um médico no centro, de acordo com sua prática clínica padrão.

Os testes de CPX foram avaliados por um laboratório central independente com cegamento para a randomização de cada paciente.

Desfecho primário de efetividade

O desfecho primário de efetividade foi definido como a alteração no VO_2 máximo em relação ao valor de referência após 24 semanas entre os grupos controle e CCM, conforme avaliação do laboratório central cego. A análise de efetividade primária empregou um modelo linear de medidas repetidas bayesianas para estimar as diferenças no grupo para média de VO_2 máximo em 24 semanas a partir do valor de referência, com empréstimos fixos de 30% das informações (70% de ponderação para baixo) da diferença do grupo de tratamento correspondente observada no subgrupo do estudo FIX-HF-5 definida como FE ≥ 25%.

Desfechos secundários de efetividade

Como várias hipóteses secundárias foram testadas, o método de controle alfa foi o método hierárquico de forma fechada. Para essas análises, se o p-valor unilateral para o desfecho secundário foi ≤ 0,025, a hipótese nula foi rejeitada e o desfecho seguinte foi testado. A hierarquia para testar os desfechos secundários foi:

- Questionário Minnesota Living with Heart Failure
- Classificação NYHA
- VO_2 máximo com pico de razão equivalente respiratória (RER) ≥ 1,05

Desfechos de segurança

O desfecho primário de segurança foi a proporção de pacientes que apresentaram uma complicação relacionada ao dispositivo OPTIMIZER ou ao procedimento durante o período de acompanhamento de 24 semanas, conforme determinado pelo comitê de adjudicação de eventos (EAC). O desfecho primário foi avaliado em relação a um objetivo de desempenho pré-especificado de 70%, que derivou de vários estudos anteriores com terapia de ressincronização cardíaca (CRT) (PMAs P010012: Contak CD CRT D, P030005: Contak Renewal TR, P030035: St. Jude Frontier, e P010012/S37: Contak Renewal 3AVT; Van Rees, 2011).

Outros desfechos de segurança incluíram morte por todas as causas, morte cardiovascular, taxa composta de morte por todas as causas ou hospitalizações por todas as causas, taxa composta de morte cardiovascular ou agravamento das hospitalizações relacionadas à insuficiência cardíaca e taxa geral de EAs e EAGs.

2.0 Características demográficas e de início do estudo

Dos 160 pacientes elegíveis, 74 foram randomizados para o grupo CCM e 86 foram randomizados para o grupo controle. No grupo CCM, 6 pacientes não receberam o dispositivo e 2 pacientes vieram a óbito antes da visita de 24 semanas (incluindo 1 paciente que veio a óbito antes da randomização). No grupo controle, 4 pacientes vieram a óbito e 3 pacientes saíram antes da visita de 24 semanas.

Os grupos eram bem equilibrados no que diz respeito às características demográficas e no início do estudo (***Tabela 1***). No geral, a média de idade foi de aproximadamente 63 anos. A maioria dos pacientes era branca e do sexo masculino e a etiologia era predominantemente cardiomiopatia isquêmica, características típicas de estudos recentes sobre insuficiência cardíaca. A média do VO_2 máximo ao início do estudo era de aproximadamente 15 mL/kg/min, moderadamente reduzida em comparação com a população normal. As características dos pacientes incluídos de forma prospectiva no FIX-HF-5C eram semelhantes às do subgrupo FIX-HF-5 usado para análise bayesiana (Tabela 1).

Tabela 1: Características demográficas e de início do estudo

	FIX-HF-5C		Subgrupo FIX-HF-5 (25% ≤ FE ≤ 35%)	
	CCM (N=74)	**Controle (N=86)**	**CCM (N=117)**	**Controle (N=112)**
Média de idade (anos)	63	63	59	60
Masculino	73%	79%	71%	74%
Branco	74%	71%	75%	72%
Insuficiência cardíaca isquêmica	62%	59%	72%	69%
História de IM	49%	59%	67%	59%
História de sistema CDI/marca-passo	88%	85%	80%	79%
Diabetes	51%	49%	49%	52%
NYHA Classe III Classe IV	 87% 14%	 91% 9%	 93% 7%	 87% 13%
Duração QRS (ms)	103	104	99	101
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (%)	33	33	31	32
Diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo (DDFVE) (mm)	58	60	57	56
VO_2 máximo (mL/kg/min)	15,5	15,4	14,6	14,8
Tempo de exercício (minutos)	11,4	10,6	11,3	11,7
Teste de caminhada de 6 minutos (6MHW) (metros)	317	324	326	324
Questionário MLWHFQ (escore total)	56	57	60	56

Média ou % (n/N)

3.0 Resultados de efetividade

a. Desfecho primário de efetividade

O desfecho primário de efetividade foi alcançado. A diferença média estimada com base no modelo de VO_2 máximo em 24 semanas entre os grupos CCM e controle foi de 0,84 mL/kg/min com um intervalo bayesiano de credibilidade a 95% de (0,12, 1,55) mL/kg/min. A probabilidade de que CCM seja superior ao controle foi de 0,989, o que excede o critério de 0,975 necessário para a significância estatística do desfecho primário.

A Figura 1 mostra que a estimativa pontual do modelo bayesiano é muito semelhante à estimativa para apenas o estudo FIX-HF-5C. No entanto, o modelo incorpora ainda os dados de alta qualidade do estudo randomizado e cego anterior, que aumenta a precisão da estimativa. Se o FIX-HF-5C fosse um teste independente, o IC intermediário seria apropriado. No entanto, o modelo bayesiano permite incorporar a totalidade da experiência clínica, que confere maior precisão à estimativa do tamanho do efeito e é demonstrada pelo IC de 95% mais estreito com a estimativa bayesiana.

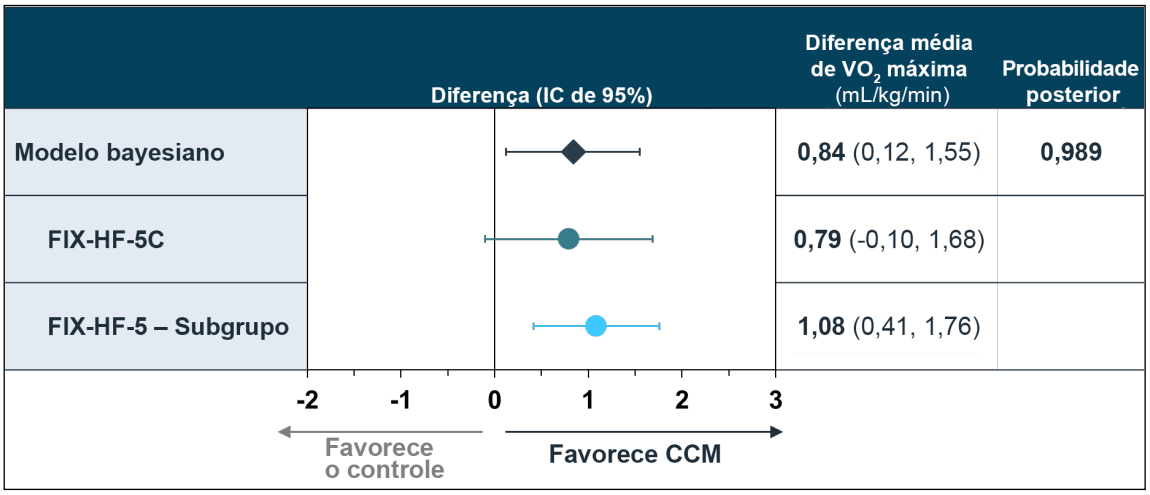

Figura 1: VO_2 máximo por estudo

A melhora de VO_2 máximo aumentou ao longo do tempo, de 3 para 6 meses (Figura 2). O efeito do tratamento pode ser observado neste gráfico, como resultado de uma diminuição significativa no VO_2 para o grupo controle, com relativamente pouco aumento de VO_2 para o grupo de tratamento.

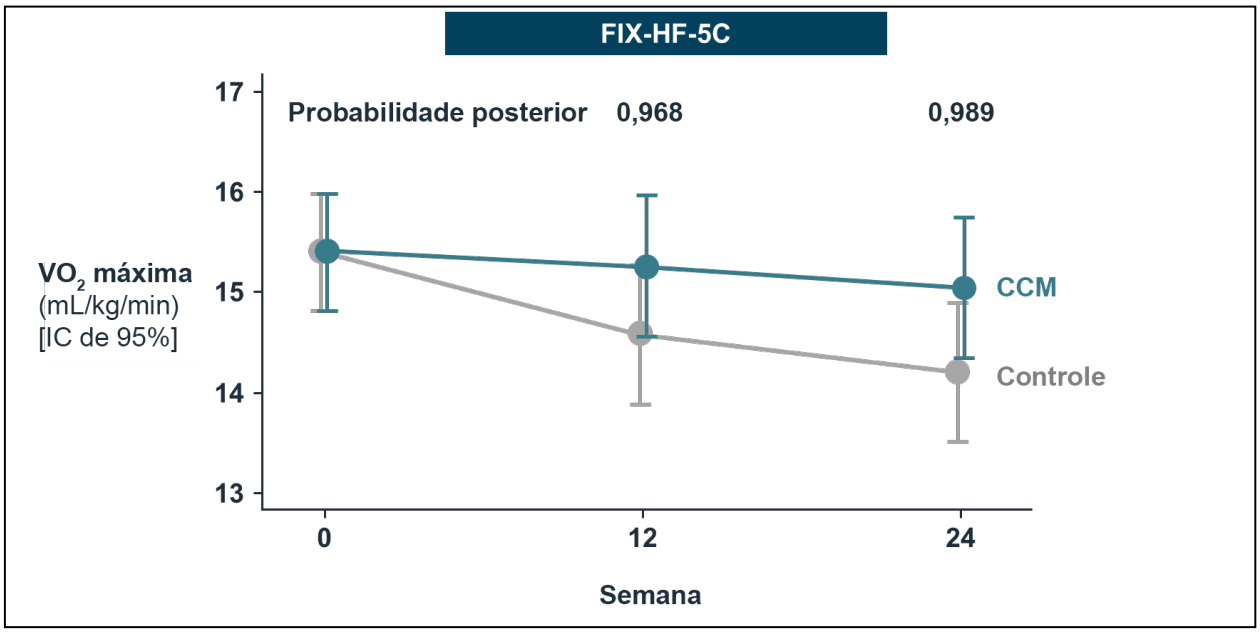

Figura 2: Duração do efeito do tratamento sobre VO_2 máximo (FIX-HF-5C)

Análises de sensibilidade envolvendo o desfecho primário de efetividade foram realizadas; os dados ausentes foram tratados com diferentes mecanismos ou modificações (*Tabela 2*). O método de imputação afetou os resultados e a estimativa de VO_2 variou de 0,48 a 0,84, dependendo do método. A conclusão da superioridade de CCM em relação à média de VO_2 máximo foi uniforme em todas as análises de sensibilidade. Além disso, a análise primária alcançaria significância estatística com qualquer peso de empréstimo de 0,11 ou mais (como observado acima, 0,30 foi pré-especificado no plano de análise).

Tabela 2: Efeito do tratamento sobre VO_2 máximo nos estudos

Estudo	População	Estimativa bayesiana de VO_2	Probabilidade bayesiana posterior
Análise primária com empréstimo FIX-HF-5C e FIX-HF-5	Imputação (óbito = 0)	0,836	0,989
	Imputação (óbito = VO_2 máximo mais baixo)	0,693	0,988
	Casos concluídos (sem imputação)	0,603	0,978
Agrupado FIX-HF-5C e FIX-HF-5	Casos concluídos (sem imputação)	0,749	0,999
Somente FIX-HF-5C	Imputação (óbito = 0)	0,799	0,960
	Imputação (óbito = VO_2 máximo mais baixo)	0,611	0,957
	Casos concluídos (sem imputação)	0,480	0,916
Somente FIX-HF-5	Imputação (óbito = 0)	1,074	1,00
	Casos concluídos (sem imputação)	1,080	1,00

b. Desfechos secundários de efetividade

Os resultados do MLWHFQ em 24 semanas são apresentados na Tabela 3 e mostram que o grupo CCM foi superior ao grupo controle, com significância estatística ($p < 0,001$), em todos os estudos.

Tabela 3: Alteração de MLWHFQ após 24 semanas por estudo

	Diferença (IC de 95%) no escore total de MLWHFQ entre os grupos	**p-valor (unilateral)**
Dados agrupados	-10,9 (-14,6, -7,2)	< 0,001
FIX-HF-5C	-11,7 (-17,6, -5,9)	< 0,001
Subgrupo do FIX-HF-55	-10,8 (-15,6, -6,1)	< 0,001

A porcentagem de pacientes com melhora de 1 ou mais classes da NYHA por estudo foi superior, com significância estatística, no grupo CCM em comparação ao grupo controle ($p < 0,001$ em cada estudo; Tabela 4).

Tabela 4: Pacientes com melhora de ≥ 1 Classe da NYHA após 24 semanas por estudo

Alteração de ≥ 1 Classe da NYHA	**CCM**	**Controle**	**p-valor (unilateral)**
Dados agrupados	104/173 (60,1%)	59/169 (34,9%)	< 0,001
FIX-HF-5C	57/70 (81,4%)	32/75 (42,7%)	< 0,001
Subgrupo do FIX-HF-5	47/103 (45,6%)	27/94 (28,7%)	< 0,001

No estudo FIX-HF-5C, o p-valor para a comparação da média de VO_2 máximo em 24 semanas para CCM comparado ao controle entre as observações com RER > 1,05 foi de 0,1100. Portanto, esse desfecho secundário de efetividade não foi atendido apenas com os dados do FIX-HF-5C. Quando os dados dos estudos FIX-HF-5 e FIX-HF-5C foram agrupados, o efeito do tratamento foi estimado em 0,62 mL/kg/min com um p-valor de 0,009. Além disso, o desfecho foi alcançado no subgrupo FIX-HF-5 (Tabela 5).

Tabela 5: Alteração de VO_2 máximo nos testes com RER ≥ 1,05 em 24 semanas por estudo

	Diferença (IC de 95%) no VO_2 máximo (mL/kg/min) entre os grupos	**p-valor (unilateral)**
Dados agrupados	0,62 (0,11, 1,14)	0,009
FIX-HF-5C	0,43 (-0,25, 1,11)	0,1100
Subgrupo do FIX-HF-5	0,83 (0,06, 1,61)	0,017

Um efeito significativo do tratamento foi observado em 6 resultados exploratórios. Não houve efeito significativo na alteração de VE/VCO_2 em 24 semanas.

4.0 Resultados de segurança

A incidência de EAs neste estudo foi relativamente baixa. As comparações entre os grupos não mostraram diferenças estatísticas entre os grupos CCM e controle em relação a qualquer EA tabulado para a análise.

a. Desfecho primário de segurança

O desfecho primário de segurança foi alcançado conforme mostrado na ***Tabela 6***. A proporção livre de complicações na coorte do grupo CCM foi de 89,7% (61/68), com limite de confiança menor de 79,9% (alfa unilateral = 0,025), superior ao limiar predefinido de 70%. A maioria das complicações (5/7, 71,4%) foi de deslocamentos de eletrodo.

Tabela 6: Desfecho primário de segurança (FIX-HF-5C, somente grupo CCM conforme tratado)

Taxa livre de complicações n/N (%)	95% Limite inferior do controle (LCL)	95% Limite superior do controle (UCL)
61/68 (89,7%)	79,9%	95,8%

b. Desfechos secundários de segurança (FIX-HF-5C)

Conforme mostrado na Tabela 7, as taxas para ausência de morte, ausência de morte cardiovascular e ausência de morte por todas as causas ou hospitalização por todas as causas em 24 semanas foram semelhantes nos dois grupos.

Tabela 7: Desfechos secundários de segurança em 24 semanas (FIX-HF-5C)

Ausência de	CCM	Controle	p-valor
Morte por todas as causas	98,3%	95,3%	0,2549
Morte cardiovascular	100%	96,5%	0,1198
Morte por todas as causas ou hospitalização por todas as causas	78,1%	77,7%	0,9437

Referência:
Abraham, W. T., Kuck, K.-H., Goldsmith, R. L., Lindenfeld, J., Reddy, V. Y., Carson, P. E., … Hasenfuß, G. (2018). A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. JACC: Heart Failure, 6(10), 874–883. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.010

B. Resumo clínico atual: FIX-HF-5C2

Introdução

As versões anteriores do dispositivo OPTIMIZER usado sob a atual isenção para dispositivo experimental (IDE) dos EUA exigiam a detecção da despolarização atrial por meio de um eletrodo atrial para cronometrar adequadamente o envio dos pulsos de CCM. Consequentemente, a presença de fibrilação ou flutter atrial impôs uma limitação técnica ao envio de sinais CCM. A versão atual do OPTIMIZER, o OPTIMIZER Smart com 2 eletrodos, eliminou a necessidade de detecção atrial, mantendo o envio seguro e eficaz de CCM ao ventrículo. O OPTIMIZER Smart de 2 eletrodos reduz a necessidade total de eletrodos de 3 para 2, permitindo que a terapia de CCM seja aplicada a uma gama mais ampla de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, reduzindo a carga total de hardware e os eventos adversos relacionados a eletrodos em todos os pacientes que recebem CCM.

As complicações mais frequentes observadas nos estudos FIX-HF-5 e FIX-HF-5C foram deslocamento de eletrodos, quebra de isolamento de eletrodos e ruptura de eletrodo, exigindo nova cirurgia para revisar ou substituir o eletrodo. Similarmente, tais complicações relacionadas aos eletrodos são as complicações citadas com maior frequência para dispositivos de CRT, CDI e marca-passo. Portanto, a capacidade de reduzir o número total de eletrodos necessários para qualquer dispositivo, como faz o OPTIMIZER Smart, tem o potencial de reduzir a taxa geral de complicações para o dispositivo. Melhorar a segurança inerente do OPTIMIZER Smart permitirá que os médicos ampliem seu uso, ajudando assim mais pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

1.0 Visão geral do desenho do estudo

O estudo FIX-HF-5C2 foi um estudo multicêntrico, prospectivo e de braço único sobre a configuração de 2 eletrodos do OPTIMIZER Smart System. Sessenta pacientes foram incluídos e receberam o OPTIMIZER Smart System. O desfecho primário de efetividade foi melhora na tolerância ao exercício, medida por VO_2 máximo obtido em teste de esforço cardiopulmonar (CPX). Os dados de CPX foram avaliados por um laboratório central independente. Os resultados para participantes com implantação do OPTIMIZER Smart foram comparados com os resultados de VO_2 máximo em participantes do grupo controle do estudo FIX-HF-5C em relação à alteração média de VO_2 máximo 24 semanas a partir do início do estudo.

O desfecho secundário de efetividade do estudo FIX-HF-5C2 foi uma avaliação da quantidade média diária de terapia de CCM fornecida durante o estudo de 24 semanas. Uma comparação foi feita entre os participantes com dispositivo OPTIMIZER de 2 eletrodos no estudo FIX-HF-5C2 e os participantes com dispositivo OPTIMIZER de 3 eletrodos no estudo FIX-HF-5C para determinar se havia ou não diferenças entre a terapia proporcionada pelas duas configurações do dispositivo.

O desfecho primário de segurança no estudo FIX-HF-5C2 foi a porcentagem de participantes que apresentaram uma complicação relacionada ao dispositivo OPTIMIZER ou ao procedimento durante o período de acompanhamento de 24 semanas. As complicações foram julgadas por um comitê independente de eventos.

2.0 Visão geral da metodologia

Os centros identificaram possíveis pacientes entre sua população com insuficiência cardíaca crônica na clínica. A população alvo de pacientes consistiu em participantes com frações de ejeção de 25% a 45% (inclusive) com sintomas compatíveis com a classe funcional III da NYHA ou a classe IV ambulatorial da NYHA. Consentimento livre e esclarecido foi obtido de participantes em potencial que, em seguida, foram incluídos no estudo e passaram pelos testes iniciais de triagem para determinar a elegibilidade para o estudo. Os exames da triagem incluíram: história médica, exame físico, histórico de medicamentos, exame de sangue, teste de esforço cardiopulmonar (CPX) para determinar o VO_2 máximo, ecocardiografia para determinar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), ECG de 12 derivações e uma avaliação da classe NYHA. Os testes de CPX e ecocardiogramas foram avaliados por um laboratório central independente.

A implantação do OPTIMIZER Smart com 2 eletrodos era agendada assim que possível para participantes que passassem nos testes de início do estudo e nos critérios de elegibilidade. Os participantes retornaram à clínica para avaliação em 2, 12 e 24 semanas após o implante inicial. Nas visitas de 12 e 24 semanas, os participantes foram submetidos a exame físico, avaliação de medicamentos, exame de sangue, teste de CPX, avaliação da NYHA e avaliação de eventos adversos. A coleta de dados para avaliação dos desfechos do estudo foi concluída com a visita de 24 semanas.

3.0 Resultados

3.1 Número de pesquisadores e número de centros

Havia 8 centros participantes do estudo FIX-HF-5C2 e 8 pesquisadores principais, mostrados na *Tabela 1* abaixo.

Tabela 1: Lista de centros

Pesquisador/Centros de pesquisa	Triagem	Inclusão
Centro A	7	4 (6,7%)
Centro B	33	18 (30,0%)
Centro C	3	1 (1,7%)
Centro D	43	12 (20,0%)
Centro E	8	3 (5,0%)

Pesquisador/Centros de pesquisa	Triagem	Inclusão
Centro F	14	3 (5,0%)
Centro G	6	1 (1,7%)
Centro H	39	18 (30,0%)
TOTAL	**153**	**60**

3.2 Contabilização dos participantes que fizeram visitas do estudo

A ***Tabela 2*** apresenta a distribuição dos pacientes. 153 participantes passaram pela triagem. Desses, 60 participantes foram incluídos e todos os 60 participantes receberam o dispositivo de estudo. Um participante se retirou antes de 24 semanas. Não houve mortes. O acompanhamento por visita do estudo é apresentado na tabela, juntamente com o número e a porcentagem de participantes que concluíram com êxito o teste de esforço para o desfecho primário. Ao todo, 53 participantes retornaram para o teste de esforço de 12 semanas, enquanto 55 participantes completaram a visita de teste de esforço de 24 semanas. Um participante teve resultado de teste considerado inadequado em 12 semanas, enquanto três participantes tiveram testes com resultados inadequados em 24 semanas, deixando 52 testes avaliáveis em 12 semanas e 52 testes avaliáveis em 24 semanas. Um participante saiu do estudo antes de 24 semanas.

Tabela 2: Distribuição de pacientes.

Variável	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER
Triagem	153
Inclusão/Implantações	60 (39,2%)
Por protocolo (PP)	59 (98,3%)
Óbito[1]	0 (0,0%)
Retirada[1]	1 (1,7%)
Conclusão da visita de 12 semanas	59 (98,3%)
Conclusão do teste de tolerância ao exercício de 12 semanas	53 (88,3%)
Teste de tolerância ao exercício de 12 semanas avaliável[2]	52 (86,7%)
Conclusão da visita de 24 semanas	59 (98,3%)
Conclusão do teste de tolerância ao exercício de 24 semanas	55 (91,7%)
Teste de tolerância ao exercício de 24 semanas avaliável[2]	52 (86,7%)

[1] Antes da visita da semana 24
[2] Inclui apenas participantes com VO_2 máximo válido, conforme determinado pelo laboratório central, na visita indicada.

3.3 Características de início do estudo

As características iniciais dos participantes no estudo FIX-HF-5C2 são apresentadas na ***Tabela 4***, juntamente com as características dos grupos do estudo FIX-HF-5C. É importante destacar as comparações entre o grupo OPTIMIZER no estudo FIX-HF-5C2 e o grupo controle no estudo FIX-HF-5C, pois esses grupos formam os grupos de comparação principais para as análises de eficácia. Em nível nominal de significância de 0,05, os participantes do FIX-HF-5C2 eram mais velhos (66,3 ± 8,9 vs 62,8 ± 11,4), tinham menor prevalência de diabetes (30% vs 48,8%) e menor valor de diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) (57,7 ± 6,8 vs 60,2 ± 7,0) que os participantes do grupo controle do FIX-HF-5C. Embora os participantes do FIX-HF-5C2 tivessem DDFVE menor, a FEVE entre os dois grupos (34,1 + 6,1 vs 32,5 + 5,2%) não teve diferença estatisticamente significativa. O VO_2 máximo no teste de CPX de referência foi semelhante entre os dois grupos, mas os participantes do FIX-HF-5C2 se exercitaram por um minuto inteiro a mais, em média, do que os participantes do grupo controle do FIX-HF-5C (11,6 + 2,9 vs 10,6 + 3,1 minutos). Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,04$).

De forma condizente com a finalidade e o desenho do estudo, significativamente mais participantes no estudo FIX-HF-5C2 apresentavam fibrilação atrial permanente ao início do estudo, conforme evidenciado pela presença de fibrilação atrial no ECG de referência. Embora não tenha atingido significância estatística, havia apenas 1 participante da Classe IV da NYHA no FIX-HF-5C2, enquanto 8 participantes eram da Classe IV da NYHA no FIX-HF-5C. Essa diferença reflete a prática clínica. Não se trata de uma limitação regulatória, pois o protocolo foi estabelecido antes que as indicações de uso fossem restringidas a participantes da NYHA III, portanto participantes NYHA IV foram permitidos no estudo FIX-HF-5C2. A clara seleção da prática clínica de participantes Classe III da NYHA no estudo FIX-HF-5C2 confirma que o grupo da classe funcional NYHA III é o alvo apropriado para a terapia de CCM. Todas as outras características foram semelhantes entre os dois grupos.

O uso de medicamentos no início do estudo está apresentado na ***Tabela 5.***

Tabela 4: Características de início do estudo: População ITT

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variável	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-valor[1]**	**Controle**	**P-valor[1]**
Idade (anos)	66,3 ± 8,9 (60)	63,1 ± 10,9 (74)	0,071	62,8 ± 11,4 (86)	0,049
Masculino	53 (88,3%)	54 (73,0%)	0,032	68 (79,1%)	0,182
Etnia (Brancos)	40 (66,7%)	55 (74,3%)	0,346	61 (70,9%)	0,590
Etiologia da insuficiência cardíaca (Isquêmica)	41 (68,3%)	46 (62,2%)	0,473	51 (59,3%)	0,299
História de IM	36 (60,0%)	36 (48,6%)	0,224	51 (59,3%)	1,000
História de revascularização	13 (21,7%)	18 (24,3%)	0,837	23 (26,7%)	0,560
História de sistema CDI ou marca-passo	55 (91,7%)	67 (94,4%)	0,731	73 (85,9%)	0,432
História de CDI (CDI, CRT-D, CDI subcutâneo)	53 (88,3%)	66 (93,0%)	0,382	73 (85,9%)	0,804
História de marca-passo	2 (3,3%)	1 (1,4%)	0,593	0 (0,0%)	0,170
Angina	2 (3,3%)	5 (6,8%)	0,459	6 (7,0%)	0,471
Diabetes	18 (30,0%)	38 (51,4%)	0,014	42 (48,8%)	0,027
Fibrilação atrial permanente no início do estudo	9 (15,0%)	0 (0%)	0,0005	0 (0%)	0,0002
História de arritmia atrial	34 (56,7%)	25 (33,8%)	0,009	35 (40,7%)	0,065
Flutter atrial	5 (8,3%)	8 (10,8%)	0,772	6 (7,0%)	0,761
Fibrilação atrial	28 (46,7%)	20 (27,0%)	0,029	27 (31,4%)	0,082
Contrações atriais prematuras (PAC) frequentes	3 (5,0%)	3 (4,1%)	1,000	1 (1,2%)	0,306
Outras anormalidades atriais	2 (3,3%)	2 (2,7%)	1,000	3 (3,5%)	1,000
História de arritmias ventriculares	17 (28,3%)	26 (35,1%)	0,459	28 (32,6%)	0,716
Fibrilação ventricular	5 (8,3%)	5 (6,8%)	0,752	8 (9,3%)	1,000
Taquicardia ventricular	13 (21,7%)	19 (25,7%)	0,685	19 (22,1%)	1,000

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variável	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-valor[1]**	**Controle**	**P-valor[1]**
Contrações ventriculares prematuras (PVC) frequentes	5 (8,3%)	8 (10,8%)	0,772	7 (8,1%)	1,000
NYHA					
Classe III	59 (98,3%)	64 (86,5%)	0,023	78 (90,7%)	0,082
Classe IV	1 (1,7%)	10 (13,5%)	0,023	8 (9,3%)	0,082

[1]Comparado ao grupo do FIX-HF-5C2 com OPTIMIZER, por teste exato de Fisher para variáveis binárias e teste t de duas amostras para variáveis contínuas.

Tabela 5: Medicamentos no início do estudo: População ITT

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variável	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-valor[1]**	**Controle**	**P-valor[1]**
IECA/BRA/INRA	45 (75,0%)	61 (82,4%)	0,393	72 (83,7%)	0,212
Inibidor de ECA	29 (48,3%)	40 (54,1%)	0,603	49 (57,0%)	0,317
BRA	8 (13,3%)	18 (24,3%)	0,128	22 (25,6%)	0,096
INRA	9 (15,0%)	3 (4,1%)	0,035	3 (3,5%)	0,028
Betabloqueador	57 (95,0%)	72 (97,3%)	0,656	82 (95,3%)	1,000
Diurético	44 (73,3%)	57 (77,0%)	0,689	67 (77,9%)	0,558
Diurético secundário	5 (8,3%)	6 (8,1%)	1,000	8 (9,3%)	1,000
Ivabradina	3 (5,0%)	2 (2,7%)	0,656	4 (4,7%)	1,000
Digoxina	4 (6,7%)	10 (13,5%)	0,260	8 (9,3%)	0,762
Inibidor de aldosterona	25 (41,7%)	26 (35,1%)	0,477	33 (38,4%)	0,733
Hidralazina	3 (5,0%)	5 (6,8%)	0,731	10 (11,6%)	0,240
Nitratos	11 (18,3%)	18 (24,3%)	0,527	26 (30,2%)	0,124
Bloqueador de canal de cálcio	6 (10,0%)	9 (12,2%)	0,787	8 (9,3%)	1,000

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variável	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**P-valor[1]**	**Controle**	**P-valor[1]**
Antiarrítmico	19 (31,7%)	14 (18,9%)	0,108	12 (14,0%)	0,013
Antiagregante plaquetário	41 (68,3%)	54 (73,0%)	0,572	59 (68,6%)	1,000
Anticoagulante	27 (45,0%)	19 (25,7%)	0,028	18 (20,9%)	0,003

[1]Comparado ao grupo do FIX-HF-5C2 com OPTIMIZER por teste exato de Fisher.

Medicamentos para insuficiência cardíaca usados no início do estudo estão resumidos na ***Tabela 5*** As únicas diferenças significativas foram maior uso de inibidor de neprilisina e do receptor da angiotensina (INRA), antiarrítmicos e anticoagulantes por participantes do FIX-HF-5C2. O maior uso de INRA reflete o fato de terem sido introduzidos no final do estudo FIX-HF-5C. O maior uso de antiarrítmicos e anticoagulantes provavelmente representa a inclusão de pacientes com fibrilação atrial; esses pacientes foram excluídos no estudo FIX-HF-5C. A ***Tabela 6*** detalha o uso de medicação antiarrítmica nos estudos FIX-HF-5C2 e FIX-HF-5C para comparação.

Tabela 6: Medicação antiarrítmica no início do estudo

	FIX-HF-5C2	**FIX-HF-5C**	
Variável	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Controle**
Antiarrítmico	19 (31,7%)	14 (18,9%)	12 (14,0%)
Amiodarona	12 (20,0%)	11 (14,9%)	6 (7,0%)
Sotalol	5 (8,3%)	3 (4,1%)	2 (2,3%)
Mexiletina	1 (1,7%)	0	3 (3,5%)
Dofetilida	1 (1,7%)	0	1 (1,2%)

3.5 Desfecho primário de efetividade

a. Análise bayesiana

Um modelo bayesiano de medidas repetidas foi utilizado para estimar as diferenças nos grupos na média de VO_2 máximo em 24 semanas com relação ao início do estudo em pacientes com dispositivo no FIX-HF-5C2 comparados a pacientes do grupo controle do FIX-HF-5C, com 30% de empréstimo de informações (70% de ponderação para baixo) da diferença correspondente ao grupo observada em dados de subgrupo do FIX-HF-5.

No grupo de dispositivos do FIX-HF-5C2, 55 dos 60 pacientes forneceram pelo menos uma medição de VO_2 máximo após o início do estudo e 52 pacientes forneceram medições de VO_2 máximo de 24 semanas. Não houve óbitos em participantes do FIX-HF-5C2 no período de avaliação de 24 semanas e não houve ausência de observações devido a hospitalizações por insuficiência cardíaca. No entanto, os pacientes do grupo controle do FIX-HF-5C com ausência de observações de VO_2 máximo devido à morte foram imputados como zero de acordo com o protocolo do FIX-HF-5C. Há um total de 146 pacientes e 397 observações de VO_2 máximo não ausentes nos grupos combinados com dispositivo no FIX-HF-5C2 e de controle no FIX-HF-5C para essa análise.

As Tabelas 7 e 8 fornecem resultados das análises bayesianas, enquanto as Figuras 1 e 2 mostram os resultados de VO_2 máximo graficamente.

Tabela 7: Número de observações, média, DP de VO_2 máximo por grupo e tempo

	Nobs (observado)		Nobs (ausente)		Média		Desvio padrão	
	Controle	Dis-positivo	Controle	Dis-positivo	Controle	Dis-positivo	Controle	Dis-positivo
Início do estudo	86	60	0	0	15,36	15,01	2,81	2,94
12 semanas	73	52	13	8	14,59	16,01	4,29	3,34
24 semanas	74	52	12	8	14,34	16,22	4,69	3,09

Tabela 8: Resultados da análise primária bayesiana (com empréstimo)

		Empréstimo (Bayes)			
Tempo	**DifTrat**	**Lim Inf**	**Lim Sup**	**EP**	**P(Superior)**
12 semanas	1,079	0,381	1,776	0,356	0,999
24 semanas	1,722	1,021	2,417	0,356	1,000

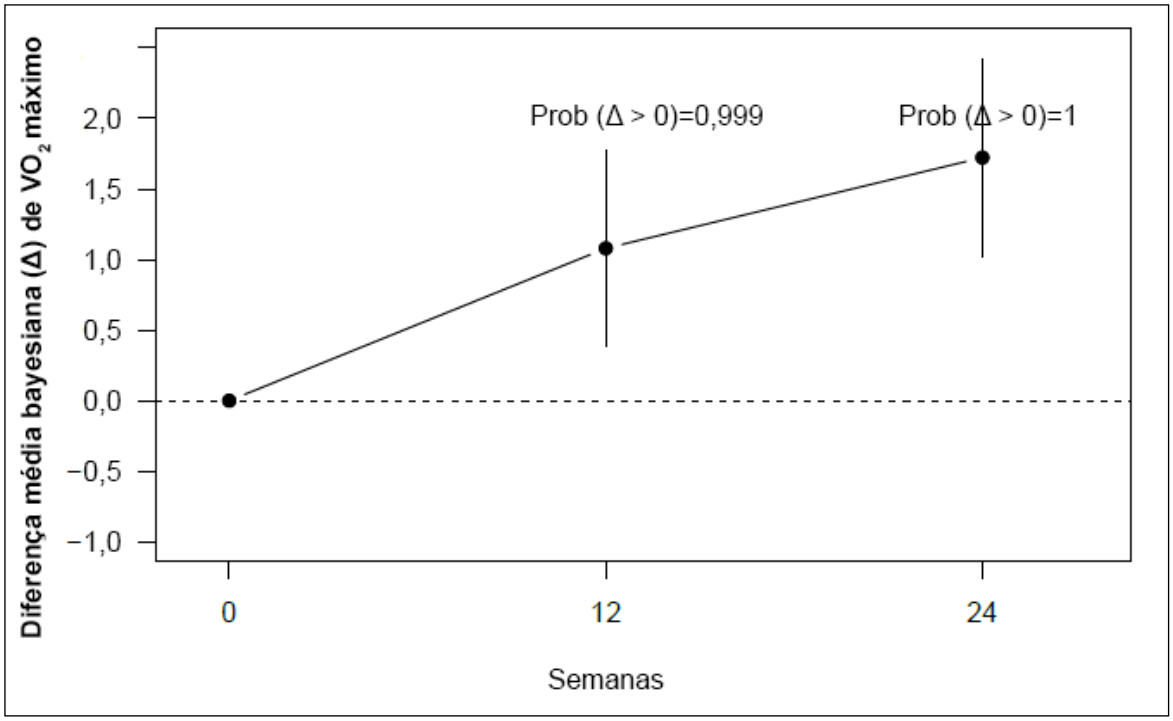

Figura 1: Diferença média de tratamento (Δ) com modelagem bayesiana de VO_2 máximo por tempo

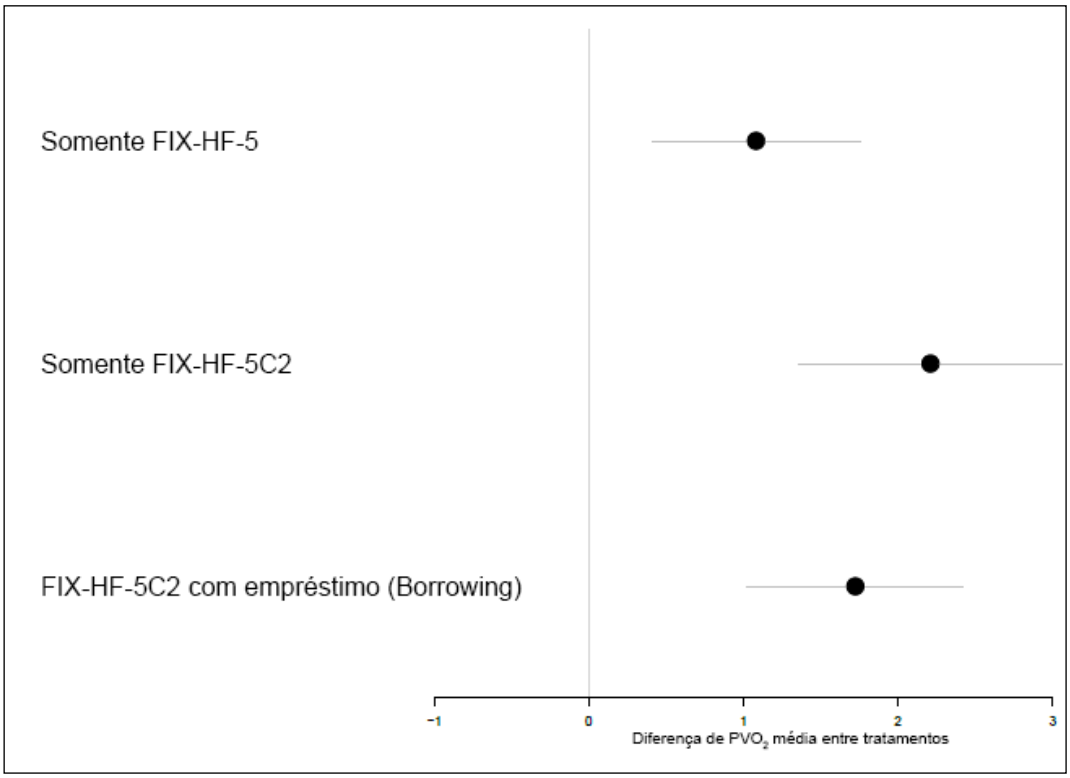

Figura 2: Diferença média de tratamento modelada de 24 semanas para VO_2 máximo por estudo

A probabilidade posterior bayesiana de que Δ_3 é maior que 0 (indicando superioridade do dispositivo do FIX-HF-5C2 em relação ao controle do FIX-HF-5C) é igual a 1. Como isso excede 0,975, a hipótese nula é rejeitada e a superioridade é reivindicada em relação ao desfecho primário.

b. Análise frequencista

A análise bayesiana indica que o grupo do OPTIMIZER no FIX-HF-5C2 teve um aumento superior de VO_2 máximo em relação ao grupo controle no FIX-HF-5C, com probabilidade posterior que excede os 0,975 necessários para significância estatística

Uma análise de apoio, não bayesiana, do VO_2 máximo pode ser encontrada na ***Tabela 9*** (resumos gerais).

11 (onze) participantes tinham resultados ausentes para VO_2 máximo nas semanas 12 ou 24. Para 5 (cinco) participantes, os valores estavam ausentes em ambas as visitas.

Não houve óbitos ou ausências por hospitalizações por insuficiência cardíaca, portanto não houve imputações de zero ou valor mais baixo nos dados do FIX-HF-5C2. Resultados de estudo anterior são apresentados para fins de comparação, incluindo diferenças entre os resultados atuais do OPTIMIZER e os resultados do estudo FIX-HF-5C. O VO_2 máximo aumentou significativamente nas semanas 12 e 24 no grupo do OPTIMIZER do FIX-HF-5C2 e a alteração em relação ao início do estudo foi significativamente diferente do grupo controle no estudo FIX-HF-5C. Isso foi confirmado nos resultados do modelo misto frequencista comparado com o grupo controle do estudo FIX-HF-5C.

No total, observamos uma melhora no VO_2 máximo para os participantes com dispositivo no estudo FIX-HF-5C2 que não foi dependente de diminuição no VO_2 para o grupo controle.

Tabela 9: Resumo de eficácia: População ITT

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variável		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Diferença[1]**	**Controle**	**Diferença[1]**
VO_2 máximo (mL/kg/min)						
Início do estudo	Média ± DP (n)	15,0 ± 2,9 (60)	15,5 ± 2,6 (73)	-0,48 ± 2,76	15,4 ± 2,8 (86)	-0,36 ± 2,87
	(mín, máx)	(9,8, 19,9)	(9,8, 19,7)		(9,1, 19,9)	
	[IC de 95%]	[14,2, 15,8]	[14,9, 16,1]	[-1,44, 0,47]	[14,8, 16,0]	[-1,31, 0,60]
	P-valor[2]			0,317		0,462
12 semanas	Média ± DP (n)	16,0 ± 3,3 (52)	15,6 ± 3,2 (67)	0,43 ± 3,25	15,2 ± 3,1 (70)	0,80 ± 3,20
	(mín, máx)	(10,2, 22,2)	(9,0, 23,3)		(8,5, 21,9)	
	[IC de 95%]	[15,1, 16,9]	[14,8, 16,4]	[-0,76, 1,62]	[14,5, 15,9]	[-0,36, 1,96]
	P-valor[2]			0,478		0,174
Alteração do início do estudo até 12 semanas	Média ± DP (n)	0,77 ± 1,64 (52)	0,10 ± 2,34 (67)	0,67 ± 2,06	-0,35 ± 2,11 (70)	1,13 ± 1,92
	(mín, máx)	(-5,30, 4,60)	(-7,35, 5,95)		(-6,10, 4,80)	
	[IC de 95%]	[0,32, 1,23]	[-0,47, 0,67]	[-0,09, 1,42]	[-0,86, 0,15]	[0,43, 1,82]
	P-valor[2]	0,001	0,716	0,082	0,164	0,002
24 semanas	Média ± DP (n)	16,2 ± 3,1 (52)	15,5 ± 3,5 (66)	0,73 ± 3,33	15,2 ± 3,3 (70)	1,06 ± 3,20
	(mín, máx)	(10,2, 23,9)	(8,9, 23,2)		(8,8, 22,7)	
	[IC de 95%]	[15,4, 17,1]	[14,6, 16,3]	[-0,49, 1,95]	[14,4, 15,9]	[-0,10, 2,21]
	P-valor[2]			0,239		0,074

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variável		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Diferença[1]**	**Controle**	**Diferença[1]**
Alteração do início do estudo até 24 semanas	Média ± DP (n)	1,13 ± 1,50 (52)	-0,027 ± 2,745 (66)	1,15 ± 2,28	-0,50 ± 2,36 (70)	1,63 ± 2,04
	(mín, máx)	(-2,60, 4,20)	(-7,30, 5,90)		(-6,85, 4,90)	
	[IC de 95%]	[0,71, 1,54]	[-0,701, 0,648]	[0,32, 1,99]	[-1,07, 0,06]	[0,89, 2,37]
	P-valor[2]	< 0,001	0,938	0,007	0,078	< 0,001

[1]Comparado ao grupo do FIX-HF-5C2 com OPTIMIZER.
[2]Os valores são comparados ao valor de início do estudo usando o teste t pareado e as diferenças são comparadas usando o teste t de duas amostras sem levar em consideração outros pontos no tempo.

3.6 Análises secundárias de efetividade

Como o desfecho primário foi alcançado, o desfecho secundário de envio total de CCM pode ser formalmente testado. O envio total de CCM é apresentado na ***Tabela 10*** para as populações IP. Os resultados são apresentados para todos os dados disponíveis e para a abordagem de imputação múltipla, conforme descrito anteriormente. Embora todos os participantes no FIX-HF-5C2 tenham sido implantados, 1 participante no grupo OPTIMIZER do FIX-HF-5C morreu antes do início do estudo e outros 5 participantes não foram implantados, portanto a população de intenção de tratamento difere para o estudo FIX-HF-5C usado em comparação. Como pode ser visto na ***Tabela 1***, para todos os dados disponíveis e imputados, o envio total de CCM em 24 semanas é equivalente entre os grupos OPTIMIZER dos estudos FIX-HF-5C2 e FIX-HF-5C, uma vez que o intervalo de confiança de 95% da diferença entre os 2 grupos encontra-se totalmente dentro do intervalo definido por (Θ_L,Θ_U).

Tabela 10: Eficácia secundária - consulta ao OPTIMIZER: População IP

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		FIX-HF-5C2 FibAtr permanente no início do estudo
Variável		**OPTIMIZER (N=60)**	**OPTIMIZER (N=60)**	**Diferença[1]**	**OPTIMIZER (N=9)**
Envio total de CCM					
24 semanas	Média ± DP (n)	19.892 ± 3.472 (59)	19.583 ± 4.998 (67)	310 ± 4.352	19.734 ± 4.187 (9)
	(mín,máx)	(11.618, 28.284)	(3.645, 31.009)		(12.787, 24.578)
	[IC de 95%]	[18.988, 20.797]	[18.364, 20.802]	[-1.228, 1.847]	[16.515, 22.952]
	P-valor[2]			0,691	
	(ThetaL, ThetaU)			(-2.448, 2.448)	
Envio total de CCM (IMPUTADO)					
24 semanas	Média ± EP	19.897 ± 463	19.618 ± 610	279 ± 783	
	(mín,máx)	(19.811, 20.037)	(19.553, 19.722)		
	[IC de 95%]	[18.988, 20.805]	[18.421, 20.814]	[-1.256, 1.813]	
	P-valor[2]			0,722	
	(ThetaL, ThetaU)			(-2.452, 2.452)	

[1]A bioequivalência é concedida se o intervalo de confiança bilateral de 95%, para a diferença, estiver completamente contido dentro do intervalo (ThetaL, ThetaU).
[2]P-valor para média do teste t de duas amostras para a diferença entre os grupos.

3.7 Desfecho primário de segurança

O desfecho primário de segurança foi o desfecho composto da porcentagem de participantes no grupo OPTIMIZER que apresentaram uma complicação relacionada ao dispositivo OPTIMIZER ou ao procedimento com o OPTIMIZER durante o período de acompanhamento de 24 semanas, conforme determinado pelo Comitê de adjudicação de eventos (EAC). O EAC revisou todos os relatos de eventos adversos graves (EAGs), confirmou a classificação de "grave" e julgou a relação do evento com o dispositivo ou procedimento do OPTIMIZER System. Os EAGs que o EAC determinou estarem definitivamente relacionados ao OPTIMIZER System ou ao procedimento do OPTIMIZER foram considerados uma complicação.

Houve apenas 1 complicação observada nos participantes do FIX-HF-5C2. Ela ocorreu em um participante que apresentou hematoma menor no local do implante do OPTIMIZER IPG e foi mantido no hospital até o dia seguinte para observação após o implante do dispositivo. O hematoma se resolveu sem tratamento e não houve mais complicações nesse caso. O EAC julgou o evento como uma complicação relacionada ao procedimento, para levar em consideração o tempo de permanência hospitalar prolongado por mais um dia para observação. Não foi relatado EAG relacionado ao dispositivo OPTIMIZER nos participantes com dispositivo de 2 eletrodos.

Assim, a taxa de complicações no grupo ITT do estudo FIX-HF-5C2 foi de 1,7% (1/60) com IC exato de 95% (0,0%, 8,9%). Como pode ser visto na ***Tabela 11***, a taxa de complicações no estudo FIX-HF-5C2 foi nominalmente mais baixa do que a observada no estudo anterior, embora não tenha sido estatisticamente significativa. O pequeno tamanho da amostra para o estudo FIX-HF-5C2 torna difícil mostrar uma diferença estatística em pontos percentuais. No entanto, a diferença absoluta entre a taxa de complicações no estudo FIX-HF-5C2 (1,7%) e no estudo FIX-HF-5C (10,3%) é clinicamente relevante.

Portanto, podemos concluir que o desfecho primário de segurança do estudo FIX-HF-5C2 foi alcançado e que o envio de sinais CCM através de um dispositivo de 2 eletrodos é tão segura quanto a administração de terapia de CCM através de um dispositivo de 3 eletrodos. Esses resultados podem, em parte, ser devidos a uma redução no número de eletrodos implantados com o dispositivo de 2 eletrodos, bem como à redução no volume total de eletrodos introduzidos na vasculatura venosa.

Tabela 11: Segurança: População ITT

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Variável		**OPTIMIZER 2 eletrodos**	**OPTIMIZER 3 eletrodos**	**P-valor[1]**
Segurança primária				
Complicação relacionada ao dispositivo OPTIMIZER ou ao procedimento em até 24 semanas	n (%)	1 (1,7%)	7 (10,3%)	0,0660
	[IC de 95%]	(0,0%, 8,9%)	(4,2%, 20,1%)	
Segurança secundária				
EAGs de PVC ou TV	n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
PVC	n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
TV	n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

[1]Comparado ao grupo do FIX-HF-5C2 com OPTIMIZER por teste exato de Fisher.
* Os valores são número e porcentagem de participantes. Os participantes só são contados uma vez dentro de cada categoria.

3.8 Eventos adversos

Todos os eventos relatados como eventos adversos não graves pelos centros e avaliados como eventos adversos graves desde a data de início do estudo até 24 semanas estão tabulados na ***Tabela 12*** e na ***Tabela 13*** para a população ITT. O número total de eventos e o número e a porcentagem de participantes com pelo menos um evento do tipo estão listados. As taxas de eventos foram semelhantes às observadas nos grupos OPTIMIZER e controle do FIX-HF-5C. Em um nível nominal de significância de 0,05, houve uma porcentagem menor de participantes que apresentaram mau funcionamento grave do OPTIMIZER System no estudo FIX-HF-5C2 do que no estudo anterior (p=0,03).

Tabela 12: Eventos adversos graves julgados, Dias 0–168: População ITT

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C Controle		
Variável	**Número de eventos**	**Participantes[2]**	**Número de eventos**	**Participantes**	**P-valor[1]**	**Número de eventos**	**Participantes**	**P-valor[1]**
Todos	26	19 (31,7%)	29	20 (27,0%)	0,572	27	19 (22,1%)	0,250
		(20,3%, 45,0%)		(17,4%, 38,6%)			(13,9%, 32,3%)	
Geral médico	8	7 (11,7%)	7	7 (9,5%)	0,779	8	7 (8,1%)	0,571
		(4,8%, 22,6%)		(3,9%, 18,5%)			(3,3%, 16,1%)	
Arritmia	3	2 (3,3%)	3	3 (4,1%)	1,000	2	2 (2,3%)	1,000
		(0,4%, 11,5%)		(0,8%, 11,4%)			(0,3%, 8,1%)	
Agravamento da insuficiência cardíaca	7	5 (8,3%)	4	3 (4,1%)	0,466	8	7 (8,1%)	1,000
		(2,8%, 18,4%)		(0,8%, 11,4%)			(3,3%, 16,1%)	
Geral cardiopulmonar	2	2 (3,3%)	4	3 (4,1%)	1,000	2	2 (2,3%)	1,000
		(0,4%, 11,5%)		(0,8%, 11,4%)			(0,3%, 8,1%)	
Sangramento	1	1 (1,7%)	0	0 (0,0%)	0,448	1	1 (1,2%)	1,000
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 6,3%)	
Neurológico	1	1 (1,7%)	0	0 (0,0%)	0,448	0	0 (0,0%)	0,411
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Tromboembolismo	1	1 (1,7%)	1	1 (1,4%)	1,000	1	1 (1,2%)	1,000
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 7,3%)			(0,0%, 6,3%)	
Infecção local	1	1 (1,7%)	1	1 (1,4%)	1,000	4	4 (4,7%)	0,649
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 7,3%)			(1,3%, 11,5%)	
Sepse	1	1 (1,7%)	1	1 (1,4%)	1,000	1	1 (1,2%)	1,000
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 7,3%)			(0,0%, 6,3%)	

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C Controle		
Variável	**Número de eventos**	**Participantes[2]**	**Número de eventos**	**Participantes**	**P-valor[1]**	**Número de eventos**	**Participantes**	**P-valor[1]**
Mau funcionamento de CDI ou marca-passo	1	1 (1,7%)	2	2 (2,7%)	1,000	0	0 (0,0%)	0,411
		(0,0%, 8,9%)		(0,3%, 9,4%)			(0,0%, 4,2%)	
Mau funcionamento do OPTIMIZER	0	0 (0,0%)	6	6 (8,1%)	0,033		-	
		(0,0%, 6,0%)		(3,0%, 16,8%)				

Nome do programa: AE.sas
[1]Comparado ao grupo do FIX-HF-5C2 com OPTIMIZER por teste exato de Fisher.
[2]Número e porcentagem de participantes. Os participantes só são contados uma vez dentro de cada categoria.

Tabela 13: Eventos adversos não graves, Dias 0–168: População ITT

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C Controle		
Variável	**Número de eventos**	**Participantes[2]**	**Número de eventos**	**Participantes**	**P-valor[1]**	**Número de eventos**	**Participantes**	**P-valor[1]**
Todos	39	26 (43,3%)	41	21 (28,4%)	0,101	35	23 (26,7%)	0,050
		(30,6%, 56,8%)		(18,5%, 40,1%)			(17,8%, 37,4%)	
Geral médico	23	19 (31,7%)	22	14 (18,9%)	0,108	23	13 (15,1%)	0,025
		(20,3%, 45,0%)		(10,7%, 29,7%)			(8,3%, 24,5%)	
Arritmia	1	1 (1,7%)	1	1 (1,4%)	1,000	4	4 (4,7%)	0,649
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 7,3%)			(1,3%, 11,5%)	
Agravamento da insuficiência cardíaca	3	3 (5,0%)	6	5 (6,8%)	0,731	4	4 (4,7%)	1,000
		(1,0%, 13,9%)		(2,2%, 15,1%)			(1,3%, 11,5%)	

	FIX-HF-5C2 OPTIMIZER		FIX-HF-5C OPTIMIZER			FIX-HF-5C Controle		
Variável	**Número de eventos**	**Participantes[2]**	**Número de eventos**	**Participantes**	**P-valor[1]**	**Número de eventos**	**Participantes**	**P-valor[1]**
Geral cardiopulmonar	4	4 (6,7%)	3	3 (4,1%)	0,700	3	3 (3,5%)	0,446
		(1,8%, 16,2%)		(0,8%, 11,4%)			(0,7%, 9,9%)	
Sangramento	2	2 (3,3%)	2	2 (2,7%)	1,000	0	0 (0,0%)	0,167
		(0,4%, 11,5%)		(0,3%, 9,4%)			(0,0%, 4,2%)	
Neurológico	0	0 (0,0%)	1	1 (1,4%)	1,000	0	0 (0,0%)	
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 7,3%)			(0,0%, 4,2%)	
Tromboembolismo	1	1 (1,7%)	0	0 (0,0%)	0,448	0	0 (0,0%)	0,411
		(0,0%, 8,9%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Infecção local	5	5 (8,3%)	3	3 (4,1%)	0,466	1	1 (1,2%)	0,043
		(2,8%, 18,4%)		(0,8%, 11,4%)			(0,0%, 6,3%)	
Sepse	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)		0	0 (0,0%)	
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Mau funcionamento de CDI ou marca-passo	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)		0	0 (0,0%)	
		(0,0%, 6,0%)		(0,0%, 4,9%)			(0,0%, 4,2%)	
Mau funcionamento do OPTIMIZER	0	0 (0,0%)	3	2 (2,7%)	0,502		-	
		(0,0%, 6,0%)		(0,3%, 9,4%)				

Nome do programa: AE.sas
[1]Comparado ao grupo do FIX-HF-5C2 com OPTIMIZER por teste exato de Fisher.
[2]Número e porcentagem de participantes. Os participantes só são contados uma vez dentro de cada categoria.

A incidência de eventos adversos não graves gerais foi significativamente maior na coorte OPTIMIZER do estudo FIX-HF-5C2 do que no grupo controle do estudo FIX-HF-5C Não foi significativamente maior que a incidência de eventos adversos não graves no grupo OPTIMIZER para o estudo FIX-HF-5C. A taxa mais alta entre os participantes com OPTIMIZER no FIX-HF-5C2 e os participantes do grupo controle no FIX-HF-5C pode ser atribuída a diferenças nos eventos médicos gerais e infecção localizada. Os eventos médicos gerais incluem vários eventos adversos, como dores de garganta e eventos mais graves, como colelitíase. Clinicamente, é difícil interpretar o significado de quaisquer diferenças nos eventos médicos gerais. Apenas 1 das 5 infecções localizadas não graves estava relacionada ao dispositivo (bolso do IPG). O ponto importante é que a taxa de infecção localizada já não era alta e não foi significativamente diferente entre os participantes com OPTIMIZER no estudo FIX-HF-5C2 e os participantes com OPTIMIZER no estudo FIX-HF-5C.

4.0 Discussão

O estudo alcançou seu desfecho primário de efetividade com base na análise bayesiana apresentada, que teve o respaldo de análises frequencistas. Com relação à segurança, não houve complicações relacionadas ao dispositivo e apenas uma complicação relacionada ao procedimento (< 2%). Esse valor foi significativamente menor do que a taxa observada no estudo do dispositivo de 3 eletrodos FIX-HF-5C. Não houve evidência de diferença entre os grupos de estudo em relação a eventos adversos ou a eventos adversos graves adjudicados, embora o grupo OPTIMIZER do FIX-HF-5C2 tenha parecido apresentar uma taxa mais baixa de eventos graves relacionados ao OPTIMIZER System do que o observado anteriormente.

Assim, pode-se concluir que o estudo FIX-HF-5C2 atendeu aos seus parâmetros pré-especificados e que a configuração de 2 eletrodos do OPTIMIZER Smart é pelo menos tão segura e efetiva quanto a configuração de 3 eletrodos do OPTIMIZER Smart aprovada pela FDA em P180036.

O VO_2 máximo melhorou mais em pacientes com OPTIMIZER do presente estudo FIX-HF-5C2 do que no grupo controle do estudo anterior FIX-HF-5C para análises estatísticas bayesianas e frequencistas.

5.0 Risco-benefício

Os benefícios da configuração de 2 eletrodos do OPTIMIZER Smart são uma melhora de VO_2 máximo, melhora no desempenho clínico, conforme evidenciado por melhorias na classe funcional da NYHA e uma incidência reduzida de complicações de procedimento em comparação com a configuração de 3 eletrodos do OPTIMIZER Smart (estudo FIX-HF-5C). Os riscos associados ao OPTIMIZER Smart System são semelhantes aos associados aos CDIs e marca-passos, que estão bem documentados na literatura. No estudo FIX-HF-5C, os deslocamentos de eletrodos foram a principal complicação relatada. Não houve relatos de deslocamentos de eletrodos no estudo FIX-HF-5C2. Assim, fica claro que os possíveis benefícios da configuração de 2 eletrodos do OPTIMIZER Smart superam os possíveis riscos.

6.0 Conclusões

Com base nos resultados do estudo FIX-HF-5C2 aqui descrito, concluímos o seguinte:

1. A configuração de 2 eletrodos do OPTIMIZER Smart System é segura e efetiva para a administração de terapia de CCM em pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca classe III da NYHA.
2. A tolerância ao exercício, conforme evidenciada por melhor VO_2 máximo, é aprimorada pela terapia de CCM fornecida pela configuração de 2 eletrodos do OPTIMIZER Smart System.
3. A entrega da terapia de CCM com o sistema de 2 eletrodos é clinicamente efetiva e igual à observada com o dispositivo de 3 eletrodos.
4. As taxas de complicação são mais baixas com o dispositivo de 2 eletrodos, possivelmente devido à redução no número de eletrodos implantados.
5. O perfil de eventos adversos graves para o dispositivo de 2 eletrodos não é significativamente diferente daquele do dispositivo de 3 eletrodos.

Referência:
Wiegn, P., Chan, R., Jost, C., Saville, B. R., Parise, H., Prutchi, D., ... Burkhoff, D. (2020). Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System. *Circulation: Heart Failure*, *13*(4). doi: 10.1161/circheartfailure.119.006512

C. Estudo para registro do CCM

Resumo

Título: A modulação da contratilidade cardíaca melhora a sobrevida a longo prazo e hospitalizações na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

OBJETIVOS:
A modulação da contratilidade cardíaca (CCM) melhora os sintomas e a tolerância ao exercício e reduz hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) ao longo de 6 meses de acompanhamento em pacientes com sintomas de classe III ou IV da New York Heart Association (NYHA), QRS < 130 ms e 25% ≤ fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ≤ 45% (estudo FIX-HF-5C). O presente estudo prospectivo de registro (CCM-REG) teve como objetivo avaliar o impacto a longo prazo da CCM nas hospitalizações e na mortalidade na experiência do mundo real nessa mesma população.

MÉTODOS E RESULTADOS:
Foram incluídos 140 pacientes com 25% ≤ FEVE ≤ 45% recebendo terapia CCM (CCM-REG25-45) para indicações clínicas. As hospitalizações por complicações cardiovasculares e de IC, o Questionário Vida com Insuficiência Cardíada de Minnesota (MLHFQ) e a classe da NYHA foram avaliados ao longo de 2 anos. A mortalidade foi monitorada por três anos e comparada com as previsões do Modelo de Insuficiência Cardíaca de Seattle (SHFM). Uma análise separada foi realizada em pacientes com 35% ≤ FEVE ≤ 45% (CCM-REG35-45) e 25% ≤ FEVE < 35% (CCM-REG25-34). As hospitalizações diminuíram 75% (de 1,2/paciente-ano no ano anterior para 0,35/paciente-ano durante os 2 anos seguintes à CCM, P < 0,0001) no CCM-REG25-45 e em valor semelhante no CCM-REG35-45 (P < 0,0001) e no CCM-REG25-34. O MLHFQ e a classe NYHA melhoraram nas três coortes, com melhora progressiva ao longo do tempo (P < 0,002). A sobrevida em três anos no CCM-REG25-45 (82,8%) e no CCM-REG24-34 (79,4%) foi semelhante à prevista pelo SHFM (76,7%, P = 0,16; 78,0%, P = 0,81, respectivamente) e foi melhor do que a prevista no CCM-REG35-45 (88,0% vs 74,7%, P = 0,046).

CONCLUSÃO:
Na experiência do mundo real, a CCM produz resultados semelhantes aos de estudos anteriores em participantes com 25% ≤ FEVE ≤ 45% e QRS < 130 ms; as hospitalizações por complicações cardiovasculares e de IC são reduzidas e o MLHFQ e a classe NYHA são melhorados. A mortalidade geral foi comparável à prevista pelo SHFM, mas foi menor do que a prevista em pacientes com 35% ≤ FEVE ≤ 45%.

PALAVRAS-CHAVE:
Hospitalizações; fração de ejeção de ventrículo esquerdo; questionário Minnesota Living with Heart Failure; sobrevida

Referência:

Anker, S. D., Borggrefe, M., Neuser, H., Ohlow, M. A., Röger, S., Goette, A., … Hasenfuss, G. (2019). Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, *21*(9), 1103–1113. doi: 10.1002/ejhf.1374