IMPULSE DYNAMICS

Hope is Here

Gerador de Impulsos Implantável OPTIMIZER® Smart

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Documento N.º: 13-290-008-pt Rev. 11

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 registada nos Estados Unidos pertencente à Impulse Dynamics.
CCM™ é uma marca comercial da Impulse Dynamics.

A informação contida neste documento encontra-se sujeita a alteração sem aviso prévio.

Não é permitida a reprodução ou transmissão de qualquer parte deste manual, de qualquer forma ou através de qualquer meio, incluindo meios eletrónicos e mecânicos, sem o consentimento prévio por escrito da Impulse Dynamics.

O sistema OPTIMIZER® Smart e a tecnologia CCM™ estão protegidos por várias patentes nos E.U.A. Para obter uma lista atualizada de patentes relevantes e das aplicações de patentes, visite a nossa página de patentes: http://www.impulse-dynamics.com/us/patents.

Leia toda a documentação disponibilizada antes de usar o dispositivo.

CE 0344

[2016]

ÍNDICE

SIGNIFICADO DOS SÍMBOLOS DAS ETIQUETAS ..... **I**

1. SISTEMA OPTIMIZER SMART: PERSPETIVA GERAL **3**

1.1 Descrição do OPTIMIZER Smart IPG 3

1.2 Conectores dos Elétrodos 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 da Bateria 5

1.7 Autonomia da Bateria 6

1.8 Perfil do Utilizador e Formação 7

2. INDICAÇÕES **8**

3. CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES **8**

4. ADVERTÊNCIAS **8**

4.1 Potenciais Complicações da Implantação do Dispositivo 8

4.1.1 Arritmias Auriculares e Ventriculares Potencialmente Causadas pela Implantação dos Elétrodos 9

4.1.2 Arritmias Ventriculares Potencialmente Causadas por Sinais CCM 9

4.1.3 Arritmias Auriculares Potencialmente Causadas por Sinais CCM 10

4.2 Manuseamento 10

4.3 Armazenamento e Manuseamento 10

4.4 Informação Acerca da Embalagem 11

4.5 Re-esterilização e Reutilização 11

4.6 Cremação 11

5. AVISOS **11**

5.1 Condições Ambientais 11

5.2 Eletrocauterização 12

5.3 Ablação por RF 12

5.4 Diatermia (Aquecimento Induzidos por Ondas Curtas) 13

5.5 Desfibrilação e Cardioversão 13

5.6 Radioterapia 14

5.7 Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Imagiologia de Ressonância Magnética (IRM) 14

5.8 Litotripsia 14

5.9 Ultrassonografia 15

5.10 Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (EENT) 15

5.11 Eletrodomésticos 15

5.12 Sistemas Antirroubo de Lojas/Sistemas de Segurança Aeroportuária 15

5.13 Maquinaria Industrial 16
5.14 Transmissores 16
5.15 Telemóveis e Telefones Portáteis 16

6. POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS 17

7. IMPLANTAÇÃO DO DISPOSITIVO 17

7.1 Considerações Gerais 17
7.2 Abertura de Embalagens de Elétrodos Esterilizadas 18
7.3 Abertura da Embalagem Esterilizada do OPTIMIZER Smart 18
7.4 Verificação da Posição dos Elétrodos 19
7.4.1 Utilização do Cabo de Extensão dos Elétrodos e do Dispositivo de Teste OPTIMIZER 19
7.4.2 Sem Utilizar o Cabo de Extensão dos Elétrodos 21
7.5 Ligação dos Elétrodos Implantados ao OPTIMIZER Smart IPG 22
7.6 Dissecção da Cavidade do IPG 23
7.7 Inserção do OPTIMIZER Smart IPG e Fechamento da Cavidade 23

8. EXPLANTAÇÃO / SUBSTITUIÇÃO DO DISPOSITIVO 24

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

9.1 Modos de Operação 25
9.2 Estado de CCM Desligado (“Off”) 25
9.3 Deteção de Eventos A/V 25
9.3.1 Elétrodos de Deteção A/V 25
9.3.2 Parâmetros de Deteção A/V 26
9.3.3 Período Refratário 26
9.4 Opções de Envio de Sinais CCM 26
9.5 Envio de Sinais CCM 26
9.5.1 Canais 27
9.5.2 Parâmetros dos Sinais CCM 27
9.5.3 Fase de Equilíbrio 27
9.5.4 Interação entre Parâmetros 27
9.6 Parâmetros de Inibição de CCM 28
9.6.1 Número de Batimentos para Inibição de CCM 28
9.6.2 Eventos Inibitórios 28
9.7 Deteção Local 30
9.8 Início de Envio de Sinais CCM Após Deteção de Eventos Locais 30
9.8.1 Janela de Alerta de Deteção Local 30
9.8.2 Períodos Refratários de Deteção Local 31
9.8.3 Observações 32
9.8.4 Interação entre Parâmetros 32

10. SERVIÇO E GARANTIA 32

10.1 Informação de garantia limitada 32

10.2 Carregamento obrigatório da bateria 33

Características Físicas 34

Bateria 34

Consumo de Energia 35

Modo de Segurança 35

Parâmetros Programáveis 35

Configuração de Fábrica 37

Programação de Emergência 38

APÊNDICE II 40

Comunicações/Telemetria 40

APÊNDICE III 40

Procedimento de teste para interação dispositivo/dispositivo: 40

ANEXO IV 41

A. Resumo clínico atual: FIX-HF-5C 41

B. Resumo clínico atual: FIX-HF-5C2 48

C. Estudo de registro de CCM 2

ESTA PÁGINA FOI DEIXADA INTENCIONALMENTE EM BRANCO

SIGNIFICADO DOS SÍMBOLOS DAS ETIQUETAS

SÍMBOLO	DESCRIÇÃO
	Fabricante
YYYY-MM	Data de Fabrico
CE 0344	Conformité Européenne 0344 = Número do Organismo Notificado para DMIA
	Consultar as instruções de utilização
	Atenção, consultar os documentos anexos
EC REP	Representante Europeu
CC°C FF°F cc°C ff°F	Limites de Temperatura durante o Transporte
STERILE EO	Esterilizado com Óxido de Etileno
YYYY-MM-DD	Utilizar Até
	Não Reutilizar
REF XXXX	Número do Artigo
LOT XXXX	Número de Lote
SN XXXX	Número de Série
	Abrir Aqui
	Chave Dinamométrica
	Conector de Porta
	Não Utilizar caso a Embalagem se encontre Danificada

ESTA PÁGINA FOI DEIXADA INTENCIONALMENTE EM BRANCO

1. SISTEMA OPTIMIZER SMART: PERSPETIVA GERAL

O sistema OPTIMIZER Smart destina-se ao tratamento da insuficiência cardíaca moderada a grave. O sistema inclui os seguintes componentes:

Gerador de Impulsos Implantável (IPG) Programável OPTIMIZER Smart, Modelo CCM X10; conector de porta, chave dinamométrica n.º 2 para fixação dos elétrodos implantados

Programador OMNI Smart, modelo OMNI™ II (fornecido com o Software OMNI Smart)

Carregador OPTIMIZER Smart, modelo Mini Charger

O Optimizer SMART IPG foi concebido para ser utilizado com dois elétrodos ventriculares comercialmente disponíveis, podendo também ser utilizado com um elétrodo auricular opcional.

1.1 Descrição do OPTIMIZER Smart IPG

O Gerador de Impulsos Implantável (IPG) OPTIMIZER Smart é um dispositivo programável com bateria interna e funções de telemetria. O sistema destina-se ao tratamento da insuficiência cardíaca, uma condição em que o coração é incapaz de bombear sangue de forma eficaz, o que resulta numa redução do débito cardíaco. O OPTIMIZER Smart IPG monitoriza a atividade intrínseca do coração e envia sinais moduladores da contractilidade cardíaca (CCM) ao tecido cardíaco durante o período refratário ventricular absoluto, quando o tecido cardíaco é incapaz de sofrer ativação, o que torna os sinais CCM em sinais não-excitatórios. O envio de sinais CCM é sincronizado com a atividade elétrica detetada localmente, o que permite exercer o efeito desejado sobre o tecido, ou seja, o tratamento da insuficiência cardíaca através do aumento do débito cardíaco ou da contractilidade do músculo cardíaco.

O carácter programável do OPTIMIZER Smart IPG permite aos profissionais de saúde configurar os parâmetros operacionais de acordo com as necessidades individuais de cada doente, através do Programador OMNI Smart. O OPTIMIZER Smart IPG é alimentado por uma bateria recarregável (ver secção 1.4), que pode ser recarregada por via transcutânea através de transferência indutiva de energia pelo Carregador OPTIMIZER Mini Charger.

O OPTIMIZER Smart IPG e o Programador OMNI Smart comunicam através de telemetria (ver Apêndice II para informação mais detalhada). A telemetria é utilizada na programação do IPG, assim como na obtenção de dados para diagnóstico, através de inquéritos ao dispositivo. O programador regista dados do dispositivo, mantém um registo do sistema, armazena programas padronizados para utilização subsequente, inclui uma opção de configuração de parâmetros “seguros” em caso de emergência, etc.

O OPTIMIZER IPG encontra-se ligado a dois (2) ou três (3) elétrodos implantáveis, sendo dois (2) elétrodos implantados no ventrículo direito e um (1) elétrodo opcional implantado na aurícula direita. O OPTIMIZER Smart IPG é compatível com elétrodos padronizados de pacemaker equipados com conectores IS-1.

O médico responsável pela implantação poderá optar por quaisquer elétrodos de estimulação ventricular com as seguintes características:

Elétrodo bipolar aprovado para estimulação ventricular intracardíaca por via transvenosa.

Conector bipolar IS-1 padrão.

Fixação ativa com elétrodo distal em espiral eletricamente ativo com uma área mínima de superfície eletricamente ativa de 3,6 mm^2.

Elétrodo distal com revestimento de baixa polarização (por exemplo, nitreto de titânio ou óxido de irídio).

Nota: Os elétrodos qualificados para o envio de sinais CCM por dispositivos OPTIMIZER IPG consistem em modelos comerciais aprovados de acordo com os regulamentos aplicáveis na localização geográfica onde o dispositivo irá ser utilizado.

O médico responsável pela implantação poderá optar por implantar uma elétrodo auricular opcional, de acordo com o respetivo critério.

1.2 Conectores dos Elétrodos do OPTIMIZER Smart IPG

O bloco de conexão aceita três (3) conectores bipolares IS-1-BI. Os terminais encontram-se marcados da seguinte forma:

"A": Aurícula

"V": Ventrículo

"LS": Deteção 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 em Raio-X O ID inclui os seguintes 3 elementos: • ID do Fabricante Impulse Dynamics: "ID" • Código 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 pelo código alfabético correspondente ao ano de fabrico (ver Apêndice I).
Materiais em contacto com tecidos humanos[b]	Titânio, Resina epóxida, Borracha de silicone
Conectores dos elétrodos	3,2 mm; IS-1/VS-1

[a] Quando são utilizados sensores ventriculares unipolares ou um sensor auricular, o invólucro do dispositivo OPTIMIZER Smart funciona como um elétrodo indiferente. A polaridade de deteção local (LS) é sempre bipolar.
[b] Os testes realizados revelaram que estes materiais são biocompatíveis. O OPTIMIZER Smart IPG não causa qualquer elevação de temperatura capaz de danificar os tecidos circundantes.

Figura 1: OPTIMIZER Smart IPG (vista anterior)

Figura 2: OPTIMIZER Smart IPG (vista posterior)

1.4 Bateria do OPTIMIZER Smart IPG

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

1.5 Comportamento da Bateria Recarregável do OPTIMIZER Smart IPG

A tensão da bateria do OPTIMIZER Smart IPG, quando totalmente carregada, é de aproximadamente 4,1 V. Quando a tensão da bateria desce para 3,3 V, o dispositivo entra automaticamente no modo de Standby (OOO), cessando de executar todas as funções à exceção da comunicação telemétrica com o Programador e com o Carregador OPTIMIZER Mini Charger. O comportamento normal do dispositivo é restabelecido assim que a tensão se eleve acima de 3,4 V. Caso a tensão da bateria desça para um valor inferior a 3,0 V, o dispositivo desliga automaticamente os respetivos circuitos da bateria e cessa de executar todas as funções, incluindo a comunicação telemétrica com o Programador e com o Carregador OPTIMIZER Mini Charger. O dispositivo regressa ao modo de Standby (OOO) assim que a tensão se eleve acima de 3,0 V.

Assim, é recomendado o carregamento através do Carregador OPTIMIZER Mini Charger pelo menos uma vez por semana. O recarregamento é ainda recomendado caso o nível da bateria seja igual ou inferior a 3,5 V quando o dispositivo é inquirido.

1.6 Vida Útil da Bateria

O tempo estimado de vida útil do OPTIMIZER Smart IPG depende do tempo estimado de vida útil da bateria recarregável. A bateria recarregável instalada no interior do Optimizer Smart IPG deverá possuir uma vida útil de serviço de pelo menos quinze anos. A bateria do OPTIMIZER Smart IPG irá perder a respetiva capacidade de recarga total ao longo do tempo e em resultado dos recarregamentos sucessivos.

Uma vez concluído o período de quinze anos de serviço do implante, este último irá entrar no período de substituição eletiva. Será necessário proceder à substituição do OPTIMIZER Smart IPG quando deixar de ser possível manter a estimulação durante uma semana com o recarregamento semanal de rotina. Durante o décimo quinto ano de serviço, é importante advertir o doente da necessidade de proceder ao recarregamento total do OPTIMIZER Smart IPG sete dias antes de cada consulta de seguimento. Isto irá permitir ao médico determinar se o OPTIMIZER Smart IPG ainda é capaz de enviar sinais de modulação da contratilidade cardíaca durante uma semana quando recarregado semanalmente.

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

1.7 Autonomia da Bateria

A autonomia da bateria poderá ser estimada com base nas tabelas apresentadas em baixo. Os valores apresentados correspondem a estimativas conservadoras da autonomia da bateria para a operação do OPTIMIZER Smart IPG a 5 e 7 V.

Envio de sinais CCM durante 7 horas por dia, em função da impedância dos elétrodos paralelos:

Impedância dos canais (OHM)	Amplitude de estimulação (V)	Autonomia da bateria (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

Estimativas relativas a 5 horas por dia:

Impedância dos canais (OHM)	Amplitude de estimulação (V)	Autonomia da bateria (dias)
220	5	28
220	7	15
300	5	36
300	7	21
600	5	65
600	7	39
900	5	84
900	7	53
1200	5	90
1200	7	62

As estimativas apresentadas em baixo referem-se às seguintes condições:

Número de impulsos por série de sinais CCM: 2

Duração da fase: 5,14 ms

Frequência cardíaca: 85 bpm

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

TBAT (V)	Impedância (OHM)	Amplitude de estimulação (V)	Consumo Médio de Corrente Medido (µA)
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	1.200	5	412
3,4	1.200	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	1.200	5	394
4,1	1.200	7	582

A falha em recarregar atempadamente o OPTIMIZER Smart IPG poderá fazer com que o dispositivo entre em modo de Standby (OOO) e suspenda o envio de sinais CCM. Caso isto ocorra, será necessário recarregar o dispositivo para restabelecer o envio de sinais CCM.

1.8 Perfil do Utilizador e Formação

Os operadores do Sistema OPTIMIZER Smart incluem doentes, médicos (e profissionais de saúde qualificados) e Representantes da Impulse Dynamics. Os médicos, profissionais de saúde e representantes da Empresa encontram-se familiarizados com a operação de equipamento médico eletrónico, particularmente GIIs e programadores.

Os médicos e profissionais de saúde terão participado num programa de formação promovido pela Empresa no qual é ministrada formação teórica e prática relativa à tecnologia, funcionalidades do dispositivo e instruções de operação detalhadas do IPG, programador e carregador do doente. A necessidade de participar em sessões de atualização subsequentes relativas ao Sistema OPTIMIZER Smart é determinada pelos técnicos da Empresa, com base no histórico individual de cada utilizador e na respetiva frequência.

A formação ministrada aos doentes inclui apenas aspetos relacionados com a utilização do Carregador OPTIMIZER Mini Charger, sendo ministrada pelos Representantes da Impulse Dynamics após a implantação.

2. INDICAÇÕES[1]

O Sistema OPTIMIZER Smart é indicado para uso em pacientes que têm mais de 18 anos de idade com insuficiência cardíaca sintomática devido a disfunção ventricular esquerda sistólica, apesar da terapêutica médica adequada. A terapia de CCM proporcionada pelo sistema OPTIMIZER 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 e nas mãos de cardiologistas dedicados à insuficiência cardíaca.

O leitor é indicado a consultar Abraham W et al., 2018 (JACC HF) e Anker S et al., 2019 (EJHF) para obter dados que suportam a declaração de Indicações de uso acima. Três publicações (Kuschyk et al., 2015; Liu et al., 2016; Kloppe et al., 2016) demonstram 109 anos cumulativos de acompanhamento a longo prazo em mais de 200 pacientes. Além disso, os dados estão 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 eficácia a longo prazo está sendo conduzida em estudos em andamento pós-comercialização.

3. CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

A utilização do sistema OPTIMIZER Smart encontra-se **contraindicada** em:

1. Doentes com válvula tricúspide mecânica
2. Doentes nos quais não seja possível estabelecer um acesso vascular para implantação dos elétrodos

4. ADVERTÊNCIAS

4.1 Potenciais Complicações da Implantação do Dispositivo

Tal como qualquer outro procedimento cirúrgico, a implantação de um OPTIMIZER Smart IPG comporta determinados riscos. As complicações associadas à implantação de GIIs reportadas na literatura incluem as seguintes, embora não se encontrem limitadas às mesmas: arritmias induzidas pelo IPG, incluindo arritmias com risco de vida (por exemplo, fibrilação ventricular), infeção, necrose cutânea, migração do dispositivo, hematoma, seroma e reações histotóxicas (ver também: Potenciais Efeitos Adversos, Secção 6).

A programação de valores de sensibilidade elevados (ou seja, inferiores a 2 mV) poderá aumentar a suscetibilidade do sistema a interferências eletromagnéticas, o que poderá resultar quer na inibição quer no início do envio de sinais.

As complicações agudas e crónicas reportadas na literatura incluem as seguintes, embora não se encontrem limitadas às mesmas: rotura dos elétrodos, deslocação dos elétrodos, perfuração da aurícula ou do ventrículo e casos raros de tamponamento pericárdico. A perfuração da parede ventricular poderá induzir a estimulação direta do nervo frénico ou

[1] A segurança e o desempenho do Sistema OPTIMIZER Smart baseiam-se em estudos de investigação clínica conduzidos com os dispositivos da geração anterior, os Sistemas OPTIMIZER IV e III, dadas as semelhanças entre os vários Sistemas no que respeita às respetivas funções, indicações, características e sinais CCM. Os resumos dos referidos estudos encontram-se disponíveis no site Web da Impulse Dynamics.

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

do diafragma. Uma alteração de impedância detetada numa consulta de seguimento poderá ser indicativa de rotura dos elétrodos, deslocação dos elétrodos ou perfuração (ver também: Potenciais Efeitos Adversos, Secção 6).

Em casos muito raros (<1%), o posicionamento transvenoso dos elétrodos poderá conduzir à trombose venosa e síndrome da VCS subsequente.

A perda das funcionalidades de deteção pouco tempo após a implantação poderá ser provocada pela deslocação dos elétrodos. Além disso, a perda do envio de sinais CCM poderá ser devida à rotura dos elétrodos.

4.1.1 Arritmias Auriculares e Ventriculares Potencialmente Causadas pela Implantação dos Elétrodos

Conforme acima referido, a utilização de elétrodos transvenosas poderá resultar em arritmias, incluindo arritmias com risco de vida, tais como fibrilação ventricular e taquicardia ventricular. A utilização de elétrodos em espiral, tais como as utilizadas no envio de sinais CCM, possui ainda o potencial de provocar perturbações da condução, tais como o bloqueio do ramo. Estes efeitos poderão ser minimizados através da utilização de um guia fluoroscópico durante o procedimento de implantação, o que permite assegurar que os elétrodos são implantados na posição adequada anteriormente à fixação e minimizar a respetiva manipulação. Leia e siga as instruções do Manual do Médico referente aos elétrodos que pretende utilizar, de forma a minimizar a ocorrência de efeitos adversos associados à respetiva implantação.

4.1.2 Arritmias Ventriculares Potencialmente Causadas por Sinais CCM

Os sinais CCM são mais intensos dos que os impulsos de estimulação habituais, pelo que são 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 poderá induzir arritmias (incluindo arritmias com 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. É ainda mais importante que os vários parâmetros relacionados com condições passíveis de inibir o envio de sinais CCM (por exemplo, AV Longo, AV Curto, Janela de Alerta LS, períodos refratários e sensibilidades EGMI) sejam configurados de forma a permitir o envio de sinais CCM apenas em batimentos normais e a inibir os mesmos em batimentos para os quais exista suspeita de origem ectópica ou prematura.

Além disso, os sinais CCM poderão provocar alterações da condução elétrica dos tecidos. Assim, o envio de sinais CCM ao septo ventricular possui o potencial de causar bloqueio do ramo, o que poderá resultar em bradicardia. Mecanismos semelhantes levam a que as alterações da condução elétrica do miocárdio induzidas por sinais CCM possuam o potencial de induzir a refratariedade dos tecidos, o que poderá facilitar a indução de taquiarritmias reentrantes. É recomendada a monitorização cuidadosa da frequência cardíaca do doente relativamente a alterações resultantes do envio de sinais CCM durante a implantação dos elétrodos, assim como durante a primeira ativação do OPTIMIZER Smart IPG e consultas de seguimento subsequentes. Caso o envio de sinais CCM provoque alterações da

frequência ventricular, poderá ser necessário proceder ao reposicionamento dos elétrodos e à reprogramação do intervalo de latência dos sinais CCM e da respetiva amplitude, de forma a evitar estes efeitos.

4.1.3 Arritmias Auriculares Potencialmente Causadas por Sinais CCM

Em teoria, é possível que sejam iniciadas arritmias auriculares e supraventriculares através da condução retrógrada da atividade ventricular induzida por sinais CCM para as aurículas, o que resulta na despolarização auricular prematura. O OPTIMIZER Smart IPG é capaz de detetar a ativação ventricular resultante de eventos auriculares induzidos por ativação retrógrada e enviar sinais CCM de acordo com a configuração programada. Além disso, o envio de sinais CCM intensos através de elétrodos implantados numa posição basal próxima das aurículas possui o potencial de estimular diretamente as aurículas. Caso o envio de sinais CCM provoque ativação auricular através de qualquer destes mecanismos e o sinal auricular seja subsequentemente conduzido aos ventrículos, o ciclo correspondente poderá evoluir para uma condição semelhante à taquicardia mediada por pacemaker (TMP).

As principais variáveis passíveis de influenciar a eventual ativação auricular pelo envio de sinais CCM incluem o local de implantação dos elétrodos no septo ventricular direito, a amplitude dos sinais CCM e o intervalo de latência dos sinais CCM. De forma a prevenir a ocorrência de arritmias auriculares devidas ao envio de sinais CCM, deverá ser evitada a implantação dos elétrodos na região basal. O potencial de ativação auricular direta resultante do envio de sinais CCM poderá ser testado durante o procedimento de implantação através do envio do sinal mais intenso possível, durante um período 20-30 ms mais longo do que o intervalo de latência LS-CCM a ser programado no IPG, desde que este intervalo coloque o sinal CCM, incluindo a respetiva fase de equilíbrio de 40 ms, dentro do período refratário ventricular absoluto, sendo monitorizada a ativação auricular. Neste caso, o intervalo de latência a programar deverá ser mais longo e a ausência de ativação auricular confirmada. Para além de ser necessário assegurar o posicionamento correto dos elétrodos e a configuração adequada dos parâmetros de CCM, deverá ainda ser assegurado que o valor configurado da “Frequência de Taquicardia Auricular” é suficientemente baixo, de forma a prevenir a ocorrência de arritmias auriculares passíveis de ser induzidas pelo envio de sinais CCM.

4.2 Manuseamento

Não proceda à implantação do OPTIMIZER Smart IPG caso a embalagem se encontre danificada ou em caso de queda do dispositivo sobre uma superfície dura, de uma altura igual ou superior a 30 cm, quando ainda no interior da caixa utilizada na respetiva expedição. Não proceda à implantação do dispositivo em caso de queda do mesmo sobre uma superfície dura após a respetiva remoção da embalagem. As embalagens danificadas e os dispositivos que tenham sofrido queda deverão ser devolvidos à Impulse Dynamics.

4.3 Armazenamento e Manuseamento

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 humidade relativa não afetam o OPTIMIZER Smart IPG.

4.4 Informação Acerca da Embalagem

O OPTIMIZER Smart IPG é fornecido numa caixa compartimentada contendo a literatura do dispositivo e a embalagem esterilizada. A embalagem esterilizada (através de óxido de etileno gasoso) consiste num blister externo de TYVEK/PET e num blister interno de TYVEK/PET.

A caixa compartimentada contém os seguintes itens:

Etiquetas adesivas para utilização com os documentos de implantação

Embalagem esterilizada

O blister interno contém:

Um (1) OPTIMIZER Smart IPG

Uma (1) Chave Dinamométrica Allen #2 (11 oz-in = 77,68 mNm)

Um (1) Conector de Porta

Antes de abrir a embalagem esterilizada, inspecione a mesma relativamente à presença de danos passíveis de comprometer a esterilidade da embalagem ou do respetivo conteúdo. As embalagens danificadas deverão ser devolvidas à Impulse Dynamics. Não tente re-esterilizar o conteúdo de qualquer embalagem esterilizada que se encontre danificada ou cuja esterilidade se encontre comprometida.

4.5 Re-esterilização e Reutilização

Não re-esterilize o OPTIMIZER Smart IPG, o Conector de Porta ou a Chave Dinamométrica Allen fornecidos com o dispositivo. Não é possível proceder à reimplantação num outro doente de um OPTIMIZER Smart IPG que tenha sido explantado por qualquer motivo.

4.6 Cremação

O OPTIMIZER Smart IPG contem uma bateria química selada, pelo que não deverá ser incinerado. Assegure-se de que o dispositivo é explantado anteriormente à cremação de qualquer doente falecido.

5. AVISOS

5.1 Condições Ambientais

A seguinte discussão dos potenciais perigos para o ambiente encontra-se essencialmente focada na manutenção da segurança dos doentes. Embora o OPTIMIZER Smart IPG tenha sido concebido de forma a conferir a maior proteção possível contra tais perigos, não é possível garantir uma proteção total relativamente a tais riscos.

Nota: O OPTIMIZER Smart IPG não deverá ser utilizado na proximidade de outro equipamento elétrico. Caso tal não seja possível, será necessário proceder à monitorização do OPTIMIZER Smart IPG, de forma a assegurar o funcionamento normal do dispositivo.

Tal como qualquer outro IPG, o OPTIMIZER Smart IPG poderá ser afetado por interferências magnéticas, elétricas e eletromagnéticas, desde que estes tipos de radiação sejam suficientemente intensos ou possuam características semelhantes às apresentadas

pela atividade cardíaca. A maior parte das interferências resulta na inibição do envio de sinais CCM. Em casos raros, uma interferência poderá provocar o envio inadequado de sinais CCM. Além disso, quaisquer interferências que excedam um determinado limiar poderão provocar a acumulação de uma quantidade de energia suficientemente elevada para danificar os circuitos do IPG e/ou os tecidos do miocárdio localizados na proximidade dos elétrodos. Estes aspetos são também abordados no manual do doente, devendo estes riscos ser divulgados durante a discussão com o doente.

A suscetibilidade de um determinado dispositivo depende da localização da cavidade do IPG, do tipo de interferências e dos parâmetros de operação programados.

Dada a enorme diversidade das potenciais causas de interferência eletromagnética, não é possível à Impulse Dynamics caracterizar e descrever todas as fontes de interferência e os respetivos efeitos neste manual.

Advertência: Os doentes deverão ser alertados para a necessidade de agir com cautela nas proximidades de equipamento gerador de campos elétricos ou eletromagnéticos e a aconselhar-se com um médico anteriormente a entrar em qualquer área assinalada como perigosa para doentes que possuam pacemakers (ou outros tipos de dispositivos implantáveis).

5.2 Eletrocauterização

A utilização de dispositivos cirúrgicos de eletrocauterização poderá induzir a inibição do envio de sinais CCM ou fazer com que o OPTIMIZER Smart IPG regresse ao modo "DOWN" [modo de Standby (OOO), sem envio de sinais CCM], o que implica a possível perda de dados estatísticos. O dispositivo poderá ser danificado em caso de acumulação de quantidades elevadas de energia no sistema.

A utilização de dispositivos de eletrocauterização nas proximidades de um OPTIMIZER Smart IPG implantado poderá ainda resultar na transmissão direta de energia de radiofrequência ao músculo cardíaco através das extremidades dos elétrodos, o que poderá provocar queimaduras ou arritmias cardíacas. Caso sejam utilizados dispositivos de eletrocauterização, apenas poderão ser emitidas breves rajadas de energia elétrica, devendo o elétrodo neutro ser posicionado de forma a minimizar o impacto da corrente sobre o OPTIMIZER Smart IPG e sobre os elétrodos ligados a este último. O risco de ocorrência de efeitos adversos poderá ser diminuído através da reprogramação do OPTIMIZER Smart IPG para o modo de Standby (OOO). Deverá proceder-se à monitorização das pulsações periféricas do doente durante o procedimento, devendo a operação correta do OPTIMIZER Smart IPG ser verificada imediatamente após o mesmo. Será necessário reiniciar o dispositivo caso o mesmo tenha entrado em modo "DOWN".

5.3 Ablação por RF

Os procedimentos de ablação por RF poderão inibir o envio de sinais CCM pelo OPTIMIZER Smart IPG ou fazer com que o dispositivo regresse ao modo "DOWN" [modo de Standby (OOO), sem envio de sinais CCM], o que implica a possível perda de dados estatísticos. O dispositivo poderá ainda sofrer danos, consoante a quantidade de energia acumulada no sistema. Caso seja realizado um procedimento de ablação por RF numa área próxima dos elétrodos, estas últimas poderão transmitir energia de radiofrequência ao

miocárdio através das respetivas extremidades, o que poderá provocar queimaduras ou arritmias cardíacas.

Caso seja necessário realizar um procedimento de ablação por RF, o elétrodo neutro deverá ser posicionado de forma a minimizar o impacto da corrente sobre o OPTIMIZER Smart IPG e sobre os elétrodos ligados a este último. Evite o contacto direto entre o cateter de ablação e o OPTIMIZER Smart IPG ou os respetivos elétrodos. O risco de ocorrência de efeitos adversos poderá ser diminuído através da reprogramação do OPTIMIZER Smart IPG para o modo de Standby (OOO). Deverá proceder-se à monitorização das pulsações periféricas do doente durante o procedimento, devendo a operação correta do OPTIMIZER Smart IPG ser verificada imediatamente após o mesmo. Será necessário reiniciar o dispositivo caso o mesmo tenha entrado em modo "DOWN".

5.4 Diatermia (Aquecimento Induzidos por Ondas Curtas)

A diatermia médica é geralmente contraindicada em doentes com dispositivos implantados. Não é possível prever os efeitos de energias tão intensas no OPTIMIZER Smart IPG. Embora improvável, é possível a ocorrência de danos aos circuitos do IPG e/ou ao miocárdio.

Caso seja realizado um procedimento de diatermia, apesar de contraindicado, o mesmo não deverá ser realizado em áreas próximas do OPTIMIZER Smart IPG e dos respetivos elétrodos. O risco de ocorrência de efeitos adversos poderá ser diminuído através da reprogramação do OPTIMIZER Smart IPG para o modo de Standby (OOO). Deverá proceder-se à monitorização das pulsações periféricas do doente durante o procedimento, devendo a operação correta do OPTIMIZER Smart IPG ser verificada imediatamente após o mesmo. Será necessário reiniciar o dispositivo caso o mesmo tenha entrado em modo "DOWN".

5.5 Desfibrilação e Cardioversão

Qualquer dispositivo implantado poderá ser danificado por procedimentos externos de cardioversão ou desfibrilação. Além disso, estes procedimentos poderão lesionar as zonas do miocárdio adjacentes às extremidades dos elétrodos e/ou os tecidos localizados na área do dispositivo. Uma outra consequência possível é a alteração dos limiares dos sinais. A corrente elétrica utilizada no procedimento de desfibrilação poderá ainda fazer com que o OPTIMIZER Smart IPG regresse ao modo "DOWN" [modo de Standby (OOO), sem envio de sinais CCM], o que implica a possível perda de dados estatísticos. A exposição a energias de elevada intensidade poderá danificar o sistema.

Não existe qualquer tipo particular de posicionamento das pás do desfibrilador que permita evitar estes danos. De forma a diminuir este risco, é recomendada a colocação das pás o mais longe possível do OPTIMIZER Smart IPG. Além disso, deverá ser evitado qualquer posicionamento das pás que coloque o OPTIMIZER Smart IPG no percurso direto da corrente de desfibrilação.

O funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG deverá ser cuidadosamente monitorizado após a desfibrilação. Na eventualidade de funcionamento anómalo, o que é improvável, poderá ser necessário proceder ao reposicionamento (ou substituição) dos elétrodos e à reprogramação do IPG. Será necessário reiniciar o dispositivo caso o mesmo tenha entrado em modo "DOWN".

A desfibrilação interna não provoca quaisquer danos ao dispositivo.

5.6 Radioterapia

Advertência: Os dispositivos terapêuticos geradores de radiação ionizante, tais como aceleradores lineares e máquinas de cobalto utilizadas no tratamento de doenças malignas, poderão danificar os circuitos utilizados na maior parte dos dispositivos implantáveis. Uma vez que o efeito é cumulativo, a probabilidade e extensão dos danos dependem da intensidade da radiação e da dose total. Deverá ter em conta que certos tipos de danos poderão não ser imediatamente detetados. Além disso, os campos eletromagnéticos gerados por alguns equipamentos de radioterapia para o direcionamento do feixe poderão afetar o funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG.

Os procedimentos de radioterapia poderão causar uma ampla variedade de efeitos, desde interferência transitória a danos permanentes. Assim, é recomendada a utilização de um escudo local, de forma a proteger o OPTIMIZER Smart IPG da radiação caso seja necessário proceder a tratamentos de radioterapia. O funcionamento do IPG deverá ser monitorizado durante as sessões de radioterapia e após as mesmas. Caso seja necessário proceder à irradiação de tecidos localizados nas proximidades do IPG, é recomendado o reposicionamento do mesmo.

5.7 Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Imagiologia de Ressonância Magnética (IRM)

Os campos magnéticos intensos e os sinais eletromagnéticos utilizados pelas técnicas de ressonância magnética poderão causar a inibição do envio de sinais CCM pelo OPTIMIZER Smart IPG ou fazer com que o dispositivo regresse ao modo “DOWN” [modo de Standby (OOO), sem envio de sinais CCM], o que implica a possível perda de dados estatísticos. Existe ainda o risco de aquecimento ou migração do dispositivo, assim como o risco de indução de correntes perigosas nos elétrodos implantadas. Embora improvável, é também possível que os circuitos sejam danificados. De forma a garantir uma maior segurança, os doentes aos quais tenha sido implantado um dispositivo OPTIMIZER Smart IPG não deverão ser expostos a dispositivos de ressonância magnética. Caso seja necessário utilizar técnicas de ressonância magnética, o risco poderá ser minimizado através da programação do OPTIMIZER Smart IPG para o modo de Standby (OOO). Deverá proceder-se à monitorização das pulsações periféricas do doente durante o procedimento de ressonância magnética. A operação correta do OPTIMIZER Smart IPG deverá ser verificada imediatamente após o procedimento. Será necessário reiniciar o dispositivo caso o mesmo tenha entrado em modo “DOWN”.

5.8 Litotripsia

Advertência: A exposição direta do OPTIMIZER Smart IPG a ondas de choque poderá danificar o dispositivo. A litotripsia não se encontra claramente contraindicada caso o dispositivo se encontre implantado fora do percurso das ondas de choque. O risco de ocorrência de efeitos adversos poderá ser reduzido através da programação preventiva do OPTIMIZER Smart IPG para o modo de Standby (OOO). Deverá proceder-se à monitorização das pulsações periféricas do doente durante o procedimento. A operação correta do OPTIMIZER Smart IPG deverá ser verificada imediatamente após o procedimento. Será necessário reiniciar o dispositivo caso o mesmo tenha entrado em modo “DOWN”.

5.9 Ultrassonografia

Advertência: A exposição direta do OPTIMIZER Smart IPG a ultrassons poderá danificar o dispositivo. Além disso, o direcionamento inesperado do feixe de ultrassons poderá lesionar o doente.

É possível utilizar técnicas de ultrassonografia desde que o implante se encontre suficientemente afastado do campo de ultrassons e claramente fora do mesmo. O risco de ocorrência de efeitos adversos poderá ser reduzido através da programação preventiva do OPTIMIZER Smart IPG para o modo de Standby (OOO). Deverá proceder-se à monitorização das pulsações periféricas do doente durante o procedimento. A operação correta do OPTIMIZER Smart IPG deverá ser verificada imediatamente após o procedimento. Será necessário reiniciar o dispositivo caso o mesmo tenha entrado em modo "DOWN".

5.10 Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (EENT)

A EENT é geralmente contraindicada em doentes aos quais tenham sido implantados dispositivos elétricos. Os impulsos de alta tensão transmitidos ao corpo pela unidade de EENT poderão afetar o funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG.

Caso seja necessário utilizar uma unidade de EENT, os respetivos elétrodos deverão ser fixados o mais longe possível do OPTIMIZER Smart IPG e das respetivos elétrodos. Além disso, os elétrodos de EENT deverão ser posicionados o mais próximo possível uns dos outros, de forma a limitar o percurso da corrente. Deverá proceder-se à monitorização cuidadosa das pulsações periféricas do doente durante o procedimento de EENT. O risco de ocorrência de efeitos adversos poderá ser reduzido através da programação preventiva do OPTIMIZER Smart IPG para o modo de Standby (OOO).

5.11 Eletrodomésticos

Os fornos micro-ondas domésticos e comerciais não afetam o funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG, desde que se encontrem em boas condições e sejam utilizados de forma correta. Mesmo a radiação direta de micro-ondas de um forno com uma avaria grave não provoca danos ao IPG, embora a função de deteção possa ser afetada, o que poderá eventualmente afetar o envio de sinais CCM.

Contudo, os doentes aos quais tenha sido implantado um OPTIMIZER Smart IPG deverão ser aconselhados a evitar utilizar ou colocar-se nas proximidades de fornos de indução, dada a possibilidade de interferências.

Os doentes aos quais tenha sido implantado um OPTIMIZER Smart IPG deverão ser advertidos da possibilidade de interferências provocadas por máquinas de barbear elétricas, ferramentas elétricas e sistemas de ignição elétricos, incluindo os presentes em motores a gasolina. Em termos gerais, os doentes aos quais tenha sido implantado um OPTIMIZER Smart IPG poderão utilizar motores a gasolina, desde que os invólucros de proteção, escudos e outros dispositivos de proteção não sejam removidos.

5.12 Sistemas Antirroubo de Lojas/Sistemas de Segurança Aeroportuária

Alguns tipos de sistemas antirroubo, tais como os instalados à entrada/saída de lojas, bibliotecas e outras instalações, assim como os sistemas de segurança aeroportuária, poderão interferir com o OPTIMIZER Smart IPG. Tais interferências inibem

frequentemente o envio de sinais CCM. Os doentes deverão ser aconselhados a atravessar estes sistemas à velocidade normal, ou seja, a não abrandar o passo. Antes de atravessar qualquer sistema de segurança aeroportuária, os doentes deverão notificar os agentes de segurança de que possuem um dispositivo implantável e apresentar o cartão de ID do dispositivo.

5.13 Maquinaria Industrial

Os cabos elétricos de alta tensão, soldadores elétricos e a arco, fornos de fundição elétricos e equipamento de geração de energia poderão interferir com o funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG. Assim, é necessário ter em consideração as intensidades de campo e características de modulação dos campos eletromagnéticos aos quais os doentes se encontram expostos nos respetivos locais de trabalho ou em resultado do seu estilo de vida. Os doentes deverão ser especificamente advertidos da existência destes riscos, podendo também proceder-se à configuração do OPTIMIZER Smart IPG de forma a minimizar a respetiva suscetibilidade.

5.14 Transmissores

Todos os tipos de equipamento de transmissão, tais como transmissores de rádio e TV (incluindo transmissores de radioamador, fornos micro-ondas e transmissores de rádio a curta distância com amplificadores de potência), assim como transmissores de radar, poderão interferir com o funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG. Assim, é necessário ter em consideração as intensidades de campo e características de modulação dos campos eletromagnéticos aos quais os doentes se encontram expostos nos respetivos locais de trabalho ou em resultado do seu estilo de vida. Os doentes deverão ser especificamente advertidos da existência destes riscos, podendo também proceder-se à configuração do OPTIMIZER Smart IPG de forma a minimizar a respetiva suscetibilidade.

5.15 Telemóveis e Telefones Portáteis

Os telemóveis e outros tipos de telefones portáteis poderão afetar o funcionamento do OPTIMIZER Smart IPG. Estes efeitos poderão ser provocados pelas frequências de rádio emitidas por estes tipos de telefones ou pelos ímanes dos respetivos altifalantes. Os efeitos potenciais incluem a inibição do envio ou o envio inadequado de sinais CCM caso o telefone se encontre muito próximo (distância igual ou inferior a 25 cm / 10 polegadas) de um OPTIMIZER Smart IPG e das respetivos elétrodos. Dada a enorme variedade de telemóveis e as diferenças fisiológicas significativas entre os doentes, é impossível definir um conjunto de recomendações de âmbito generalizado.

Em termos gerais, os doentes aos quais tenha sido implantado um OPTIMIZER Smart IPG que desejem utilizar um telemóvel deverão ser aconselhados a segurar o mesmo contra o ouvido localizado no lado oposto ao do dispositivo. Os doentes não deverão transportar o telemóvel em bolsos situados no peito ou cintos usados a menos de 25 cm (10 polegadas) do IPG, uma vez que alguns telemóveis emitem sinais sempre que ligados, mesmo que não estejam a ser utilizados.

Comparativamente aos telemóveis comuns, os telefones portáteis (maleta) e móveis (permanentemente instalados em veículos ou barcos) apresentam potências de transmissão mais elevadas. Sempre que sejam utilizados telefones com potências de transmissão mais

elevadas, é recomendada uma distância mínima de separação entre a antena e o IPG de 50 cm (20 polegadas).

6. POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos passíveis de ocorrer em resultado do procedimento cirúrgico encontram-se listados em baixo, por ordem de gravidade:

1. Morte
2. Arritmias (bradiarritmias ou taquiarritmias, incluindo fibrilação)
3. AVC ou AIT ("ataque isquémico transitório")
4. Insuficiência respiratória/ventilatória
5. Perfuração da AD/RV
6. Hemorragia
7. Infeção
8. Pleura ou efusão pericárdica
9. Pneumotórax

Alguns outros potenciais efeitos adversos resultantes do envio de sinais CCM encontram-se listados na tabela em baixo, por ordem de gravidade:

1. Anomalias da função cardíaca
2. Taquiarritmias Auriculares e Ventriculares
3. Bradiarritmias Auriculares 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 à veia subclávia é preferível ao acesso através da veia axilar ou da veia cefálica, uma vez que é necessário proceder à inserção de dois elétrodos intracardíacos. Poderá ser colocada um elétrodo auricular opcional no apêndice auricular direito (AAD). São colocadas dois elétrodos ventriculares para o envio de sinais CCM, devendo um destes ser preferencialmente colocado numa posição septal anterior e a outro numa posição septal posterior, aproximadamente a meio da linha entre a base e o ápex. A colocação de ambos os elétrodos numa posição septal anterior ou posterior constitui uma alternativa aceitável, desde que a distância entre ambos os elétrodos seja de pelo menos 2 cm. Em doentes que possuem um CDI, é necessário assegurar uma separação adequada entre os elétrodos de CCM e o elétrodo do CDI.

Advertência: Evite o esmagamento da Veia Subclávia através da colocação correta dos elétrodos. É necessário proceder à monitorização cuidadosa dos doentes após o procedimento de implantação.

Advertência: A colocação dos elétrodos deverá ser realizada com o máximo cuidado, de forma a evitar a dilatação dos conectores ou a formação de coágulos, o que poderá impedir a retração da espiral.

Advertência: É importante evitar o manuseamento prolongado dos elétrodos e dos cateteres no sistema venoso, uma vez que isto poderá resultar em trombose venosa.

Advertência: É necessário manipular os elétrodos e os cateteres com extremo cuidado durante a implantação, de forma a evitar a perfuração da parede do ventrículo direito. Deverão ser realizados exames de raio-X e ecocardiografia após a implantação, assim como o inquérito do dispositivo, de forma a detetar eventuais perfurações, mesmo na ausência de sintomas.

Advertência: De forma a prevenir lesões vasculares e hemorragias, a introdução de cateteres e elétrodos em artérias e veias deverá ser realizada com extremo cuidado.

7.2 Abertura de Embalagens de Elétrodos Esterilizadas

Inspecione visualmente as embalagens dos elétrodos antes de proceder à respetiva abertura para implantação. Siga as instruções do fabricante dos elétrodos. Salvo indicado em contrário pelo fabricante, proceda conforme descrito seguidamente, para cada embalagem esterilizada:

Abra a embalagem compartimentada no exterior do campo esterilizado e retire o tabuleiro de TYVEK/PET.

Segure a aba e remova a película de TYVEK do tabuleiro de PET externo, tendo o cuidado de não tocar a embalagem esterilizada interna.

Utilizando uma técnica estritamente asséptica, entregue o blister esterilizado interno ao/à enfermeiro/a assistente. Deverão ser utilizados os fórceps inseridos na cavidade adjacente à aba do tabuleiro externo para retirar o recipiente interno em TYVEK/PET.

Segure a aba e remova a película interna.

Retire o elétrodo da embalagem interna e coloque-o sobre uma superfície esterilizada, sem fibras.

7.3 Abertura da Embalagem Esterilizada do OPTIMIZER Smart

O OPTIMIZER Smart IPG é fornecido numa caixa compartimentada que contém literatura e a embalagem esterilizada com óxido de etileno gasoso. A embalagem esterilizada contém um blister externo de TYVEK/PET, que contém um blister interno de TYVEK/PET. Inspecione visualmente a embalagem antes de a abrir para realizar o procedimento de implantação. Contacte o seu representante local da Impulse Dynamics caso a embalagem ou o selo apresentem danos. O blister interno contém:

Um (1) OPTIMIZER Smart IPG

Uma (1) Chave Dinamométrica Allen #2 (11 oz-in = 77,68 mNm)

Um (1) Conector de Porta

Abra a embalagem compartimentada no exterior do campo esterilizado e retire o tabuleiro de TYVEK/PET. Para abrir a embalagem esterilizada, proceda da seguinte forma:

Segure a aba e remova a película de TYVEK do tabuleiro de PET externo, tendo o cuidado de não tocar a embalagem esterilizada interna.

Utilizando uma técnica estritamente asséptica, entregue o blister esterilizado interno ao/à enfermeiro/a assistente. Deverão ser utilizados os fórceps inseridos na cavidade adjacente à aba do tabuleiro externo para retirar o recipiente interno em TYVEK/PET.

Segure a aba e remova a película interna.

Retire o OPTIMIZER Smart IPG e os respetivos acessórios.

7.4 Verificação da Posição dos Elétrodos

Nota: O Lápis Ótico do Programador OMNI Smart não se encontra esterilizado e não pode ser esterilizado. Será necessário colocar o Lápis Ótico do Programador dentro de um invólucro esterilizado antes que o mesmo possa ser trazido para o interior do campo esterilizado.

Coloque o Lápis Ótico do Programador sobre o IPG. Peça ao operador do Programador (situado no exterior do campo esterilizado) que proceda à medição das impedâncias dos elétrodos, de forma a assegurar que as mesmas são adequadas.

Nota: Qualquer alteração significativa das impedâncias dos elétrodos detetada numa consulta de seguimento subsequente poderá ser indicativa da deslocação dos elétrodos ou de qualquer outro problema que necessite de ser investigado.

7.4.1 Utilização do Cabo de Extensão dos Elétrodos e do Dispositivo de Teste OPTIMIZER

- Utilizando uma técnica estritamente asséptica, abra a embalagem esterilizada do Cabo de Extensão dos Elétrodos (CEE) e entregue o mesmo ao/à enfermeiro/a assistente
- Peça ao/à enfermeiro/a assistente / técnico situado no interior do campo esterilizado que entregue o conector LEMO, de cor cinzenta, de forma a assistir o técnico situado no exterior do campo esterilizado
- O conector LEMO deverá ser ligado ao adaptador do conector IS-1 do dispositivo de teste OPTIMIZER
- Um técnico situado no interior do campo esterilizado deverá ligar os grampos do CEE aos elétrodos implantados, conforme descrito em baixo:
    - Ligue o elétrodo implantado como “Elétrodo RV” aos grampos com as cores VERMELHA (extremidade) e PRETA (anel).
    - Ligue o elétrodo implantado como “Elétrodo LS” aos grampos com as cores AMARELA (extremidade) e VERDE (anel).

- Caso seja utilizada um elétrodo auricular, ligue o elétrodo implantado como “Elétrodo AD” aos grampos com as cores AZUL (extremidade) e BRANCA (anel).

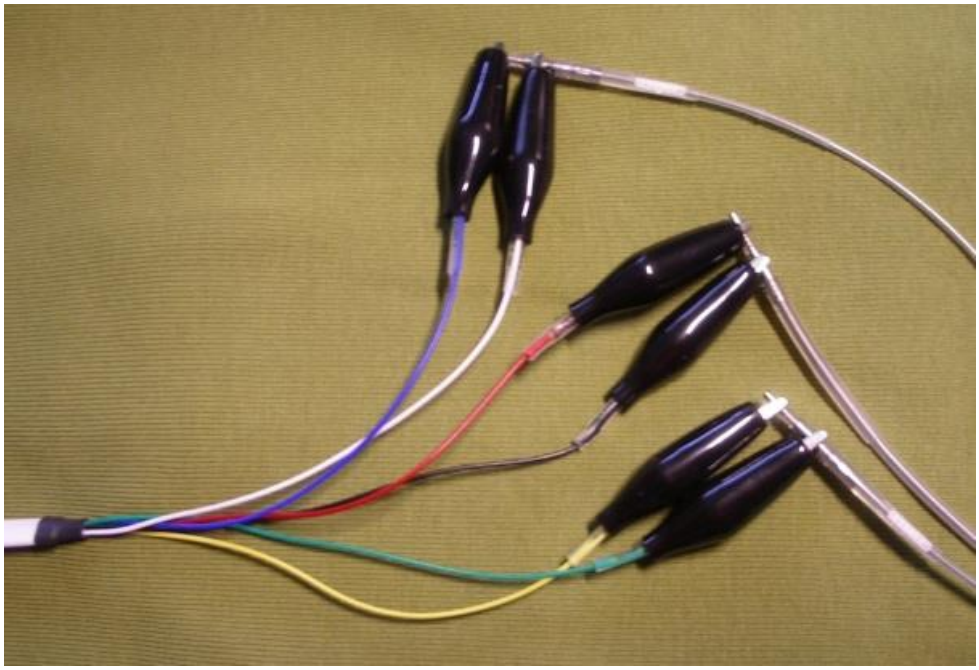

Figura 2: Grampos do Cabo de Extensão dos Elétrodos Ligados aos Elétrodos

- O técnico assistente deverá agora ser capaz de inquirir o dispositivo de teste OPTIMIZER e visualizar os marcadores dos 2 (3) elétrodos implantados.

Nota: A decisão final relativa a qual dos elétrodos deverá ser designada como RV ou LS deverá ser baseada em qual dos elétrodos deteta o sinal elétrico do ventrículo em primeiro lugar. Geralmente, o elétrodo RV deteta o sinal do ventrículo anteriormente ao elétrodo LS.

- Peça ao operador do Programador (situado no exterior do campo esterilizado) que coloque O Lápis Ótico do Programador sobre o Dispositivo de Teste OPTIMIZER e proceda ao inquérito.
- Proceda à medição dos valores detetados pelos sensores dos elétrodos e verifique se os mesmos são adequados.
- Ajuste os valores detetados pelos sensores de cada elétrodo até obter uma deteção consistente dos sinais elétricos cardíacos. Proceda então ao início do envio de sinais CCM com uma amplitude reduzida de 5,0 V.
- Proceda à medição das impedâncias dos elétrodos e verifique se as mesmas se encontram dentro dos intervalos esperados.

Nota: Qualquer alteração significativa das impedâncias dos elétrodos detetada numa consulta de seguimento subsequente poderá ser indicativa da deslocação dos elétrodos ou de qualquer outro problema que necessite de ser investigado.

- Pergunte ao doente se experiencia qualquer sensação durante o envio de sinais CCM pelo Dispositivo de Teste OPTIMIZER. Caso o doente não experiencie qualquer sensação, aumente a amplitude dos sinais CCM para 7,5 V e repita a verificação.
- Caso o doente experiencie qualquer desconforto ou outro tipo de sensação, identifique o elétrodo responsável ao desativar o envio de sinais CCM através do canal V. Caso isto não produza qualquer efeito, reative o canal V e desative o canal LS. Se possível, o elétrodo responsável pelas sensações deverá ser reposicionada de forma a permitir o envio de sinais CCM à amplitude máxima.
- Uma vez posicionados os elétrodos, o CEE poderá ser desligado dos mesmos. Ligue cada elétrodo à respetiva manga de fixação. Limpe o corpo de cada elétrodo com soro fisiológico esterilizado antes de a ligar à manga de fixação. Fixe a manga de fixação através de clipes não absorvíveis e aperte suavemente -- **Não Aperte Demasiado**.

7.4.2 Sem Utilizar o Cabo de Extensão dos Elétrodos

Nota: O Lápis Ótico do Programador OMNI Smart não se encontra esterilizado e não pode ser esterilizado. Será necessário colocar o Lápis Ótico do Programador dentro de um invólucro esterilizado antes que o mesmo possa ser trazido para o interior do campo esterilizado.

- Ligue os elétrodos implantados ao OPTIMIZER Smart IPG (ver 7.5 para informação detalhada).
- Coloque o Lápis Ótico do Programador sobre o IPG.
- Peça ao operador do Programador (situado no exterior do campo esterilizado) que realize as seguintes operações:
  - Medição dos valores detetados pelos sensores dos elétrodos e verificação de que os mesmos são adequados.
  - Ajuste os valores detetados pelos sensores de cada elétrodo até obter uma deteção consistente dos sinais elétricos cardíacos. Proceda então ao início do envio de sinais CCM com uma amplitude reduzida de 5,0 V.
  - Proceda à medição das impedâncias dos elétrodos e verifique se as mesmas se encontram dentro dos intervalos esperados.

Nota: Qualquer alteração significativa das impedâncias dos elétrodos detetada numa consulta de seguimento subsequente poderá ser indicativa da deslocação dos elétrodos ou de qualquer outro problema que necessite de ser investigado.

- Pergunte ao doente se experiencia qualquer sensação durante o envio de sinais CCM pelo Dispositivo de Teste OPTIMIZER. Caso o doente não experiencie qualquer sensação, aumente a amplitude dos sinais CCM para 7,5 V e repita a verificação.

- Caso o doente experiencie qualquer desconforto ou outro tipo de sensação, identifique o elétrodo responsável ao desativar o envio de sinais CCM através do canal V. Caso isto não produza qualquer efeito, reative o canal V e desative o canal LS. Se possível, o elétrodo responsável pelas sensações deverá ser reposicionada de forma a permitir o envio de sinais CCM à amplitude máxima.
- Uma vez posicionados os elétrodos, o CEE poderá ser desligado dos mesmos. Ligue cada elétrodo à respetiva manga de fixação. Limpe o corpo de cada elétrodo com soro fisiológico esterilizado antes de a ligar à manga de fixação. Fixe a manga de fixação através de clipes não absorvíveis e aperte suavemente -- **Não Aperte Demasiado**.

7.5 Ligação dos Elétrodos Implantados ao OPTIMIZER Smart IPG

Considerações importantes:

Ao apertar ou afrouxar qualquer parafuso de fixação, insira sempre a extremidade da chave dinamométrica completamente e de forma alinhada com o parafuso de fixação. Nunca insira a chave dinamométrica em posição angular relativamente ao parafuso de fixação.

Anteriormente a proceder à inserção dos conectores IS-1-BI dos elétrodos, inspecione visualmente os parafusos de fixação, de forma a assegurar-se da ausência de protrusão dos mesmos para qualquer das cavidades da cabeça do IPG (consulte o diagrama do IPG). Corrija a protrusão de qualquer parafuso de fixação para a cavidade da cabeça ao rodar o mesmo no sentido anti-horário utilizando a chave dinamométrica Allen. Rode o parafuso de fixação apenas o suficiente para que a respetiva extremidade deixe de se encontrar localizada no interior da cavidade da cabeça. Não remova completamente o parafuso de fixação do bloco terminal.

Independentemente das circunstâncias, apenas os conectores dos elétrodos implantáveis (ou o Conector de Porta) poderão ser introduzidos nas portas do terminal dos conectores do IPG.

Nota: Desde que se encontrem corretamente instalados, a força de retenção dos conectores nos terminais é de pelo menos 10 N.

Limpe os conectores dos elétrodos com água destilada esterilizada (caso utilize soro fisiológico, seque subsequentemente os conectores com uma esponja cirúrgica) e insira completamente cada conector no respetivo terminal do IPG. Assegure-se de que os conectores macho dos elétrodos são inseridos para além das respetivas extremidades. Aperte os parafusos de fixação utilizando a chave dinamométrica Allen #2 incluída na embalagem do IPG. Rode a chave dinamométrica no sentido horário até ouvir/sentir um clique. Esta funcionalidade destina-se a evitar o aperto excessivo dos parafusos de fixação. Aplique tração a cada elétrodo, procedendo de forma cuidadosa, de modo a assegurar que os elétrodos se encontram adequadamente fixos ao terminal. Finalmente, aperte os parafusos de fixação, de forma a assegurar o contacto entre os anéis dos conectores e as peças correspondentes do bloco terminal.

Nota: Caso opte por não utilizar um elétrodo auricular com o OPTIMIZER Smart IPG, insira o Conector 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 Conector de Porta poderá ser encurtado. No entanto, é aconselhável deixar pelo menos 1 cm de comprimento excedente, de forma a permitir a

remoção futura do Conector de Porta caso seja necessário ligar um elétrodo auricular para efeitos de deteção de sinais.

Advertência: NÃO aperte o parafuso de fixação, uma vez que isto poderá danificar o Conector de Porta!

Nota: Alternativamente, poderá ser utilizado qualquer conector de porta IS-1 bipolar comercialmente disponível para a ligação à porta auricular do OPTIMIZER Smart IPG.

7.6 Dissecção da Cavidade do IPG

A dissecção romba diretamente sobre a fáscia constitui o método preferencial para a criação da cavidade, que deverá possuir apenas as dimensões necessárias a acomodar o IPG e quaisquer comprimentos excedentes dos elétrodos.

Nota: Durante a dissecção da cavidade, deverá ter em consideração que o recarregamento apenas será possível caso a distância entre a haste de carga e o OPTIMIZER Smart IPG não exceda os 4 cm (1,5 polegadas).

Anteriormente a apertar os parafusos de fixação, assegure-se de que o pino do conector de cada elétrodo se encontra completamente inserido no respetivo terminal do OPTIMIZER Smart IPG.

7.7 Inserção do OPTIMIZER Smart IPG e Fechamento da Cavidade

Insira o OPTIMIZER Smart IPG no interior da cavidade subcutânea. Embora seja teoricamente possível proceder ao inquérito e recarregamento do OPTIMIZER Smart IPG em qualquer posição, o dispositivo deverá ser preferencialmente inserido com as letras voltadas para a frente, uma vez que esta posição permite otimizar a ligação entre a espiral de carregamento no interior da cabeça e o Carregador OPTIMIZER Mini Charger.

De forma a otimizar os procedimentos de inquérito e recarregamento do dispositivo, a profundidade de implantação não deverá exceder os 2,5 cm. Enrole quaisquer comprimentos excedentes dos elétrodos em torno do IPG ou na parte inferior da cavidade, sob o dispositivo. Assegure-se de que a curva formada por cada elétrodo no ponto de saída do respetivo conector do IPG é ligeira e que os elétrodos não se encontram sujeitos a qualquer tração ou tensão. Fixe o IPG à fáscia através de uma sutura não absorvível e feche a cavidade.

Deverão ser obtidas imagens radiográficas após a implantação do dispositivo, de forma a confirmar a ausência de pneumotórax, mesmo que o doente não apresente quaisquer sintomas. Além disso, deverá ser verificado o funcionamento correto do dispositivo através de inquérito, sendo este procedimento também capaz de detetar a eventual deslocação dos elétrodos. Seguidamente, os doentes deverão receber cuidados pós-operatórios anteriormente à alta hospitalar, de acordo com a prática clínica habitual, durante um mínimo de 24 horas. A utilização de narcóticos para o alívio da dor deverá ser minimizada.

Observação: Deverá ser realizado um teste de interação de dispositivos em todos os doentes aos quais tenha sido também implantado um CDI (ver Apêndice III).

8. EXPLANTAÇÃO / SUBSTITUIÇÃO DO DISPOSITIVO

Deverão ser tidas precauções especiais durante a abertura da cavidade do IPG, de forma a não danificar os elétrodos implantados com o OPTIMIZER Smart IPG. Após a elevação do IPG da cavidade, poderá proceder-se ao afrouxamento dos parafusos de fixação com uma chave dinamométrica Allen esterilizada. Segure o IPG com uma das mãos e segure cada um dos conectores dos elétrodos em silicone entre o polegar e o indicador da outra mão. Puxe cuidadosamente os conectores dos elétrodos para os desligar do terminal, aplicando uma tração constante. A utilização de uma compressa esterilizada para segurar os conectores poderá facilitar a aplicação de tração. Nunca exerça tração sobre o corpo dos elétrodos, uma vez que esta ação poderá danificar os mesmos ou provocar a respetiva avaria.

Nota:

Ao apertar ou afrouxar um parafuso de fixação, insira sempre a extremidade da chave dinamométrica completamente e de forma alinhada com o parafuso de fixação. Nunca insira a chave dinamométrica em posição angular relativamente ao parafuso de fixação.

Anteriormente a proceder à inserção dos conectores IS-1-BI dos elétrodos, inspecione visualmente os parafusos de fixação, de forma a assegurar-se da ausência de protrusão dos mesmos para qualquer das cavidades da cabeça do IPG. Corrija a protrusão de qualquer parafuso de fixação para a cavidade da cabeça ao rodar o mesmo no sentido anti-horário utilizando a chave dinamométrica Allen. Rode o parafuso de fixação apenas o suficiente para que a respetiva extremidade deixe de se encontrar localizada no interior da cavidade da cabeça. Não remova completamente o parafuso de fixação do bloco terminal.

Limpe os conectores dos elétrodos com água destilada esterilizada (caso utilize soro fisiológico, seque subsequentemente os conectores com uma esponja cirúrgica) e insira completamente cada conector no respetivo terminal do OPTIMIZER Smart IPG. Assegure-se de que os conectores dos elétrodos são inseridos para além das respetivas extremidades. Aperte os parafusos de fixação utilizando a chave dinamométrica Allen #2 incluída na embalagem do IPG. Rode a chave dinamométrica no sentido horário até ouvir e sentir claramente um clique, que se destina a evitar o aperto excessivo dos parafusos de fixação. Aplique tração a cada elétrodo, procedendo de forma cuidadosa, de modo a assegurar que os elétrodos se encontram adequadamente fixos ao terminal. Finalmente, aperte os parafusos de fixação, de forma a assegurar o contacto entre os anéis dos conectores e as peças correspondentes do bloco terminal.

Ao substituir um OPTIMIZER Smart IPG, inspecione visualmente o isolamento dos elétrodos, de forma a assegurar a respetiva integridade. As impedâncias e limiares de deteção deverão também ser avaliados através de um Analisador de Sistemas de Estimulação.

Caso se proceda à explantação e não à substituição do OPTIMIZER Smart IPG, será necessário selar os elétrodos implantados após o respetivo desligamento do IPG.

Todos os dispositivos OPTIMIZER Smart IPG explantados deverão ser devolvidos à Impulse Dynamics para teste e análise, o que poderá fornecer informação valiosa para fins de melhoramento da qualidade e fiabilidade do dispositivo.

Advertência: Nunca proceda à incineração de um OPTIMIZER Smart IPG. Deverá proceder-se à explantação do IPG anteriormente à cremação de um doente falecido.

Advertência: Os componentes implantáveis não deverão ser reutilizados caso tenham sido anteriormente implantados num outro doente.

9. OPTIMIZER SMART IPG: FUNÇÕES E OPÇÕES DE PROGRAMAÇÃO

9.1 Modos de Operação

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

Em espera (OOO): O dispositivo encontra-se em espera; não são detetados quaisquer eventos nem enviados quaisquer sinais CCM.
ODO-LS-CCM Ativo: O dispositivo deteta eventos auriculares, ventriculares e locais, sendo capaz de enviar sinais CCM.
OVO-LS-CCM Ativo: O dispositivo deteta eventos ventriculares e locais, sendo capaz de enviar sinais CCM sem que seja necessário detetar eventos auriculares.

9.2 Estado de CCM Desligado ("Off")

Em determinadas condições, listadas em baixo, o OPTIMIZER Smart IPG é colocado num estado especial ("Off"):

Estado "Off" Permanente: Neste estado, o OPTIMIZER Smart IPG não envia sinais CCM, embora detete e classifique eventos cardíacos. Este estado apenas pode ser alterado através do software do Programador OMNI Smart, sendo necessário reprogramar o OPTIMIZER Smart IPG, sob supervisão médica. O doente ou o médico poderão colocar o OPTIMIZER Smart IPG no estado **"Off" Permanente** ao posicionar um íman sobre o local de implantação do OPTIMIZER Smart IPG e manter o mesmo próximo do dispositivo durante um mínimo de dois ciclos cardíacos (2-3 segundos).

Nota: Este estado **Desligado Permanentemente** é mantido mesmo após o magneto ser retirado do local de implante.

"DOWN": Neste estado, o OPTIMIZER Smart IPG não envia sinais CCM e poderá não detetar eventos cardíacos. Este estado apenas pode ser alterado através do software do Programador OMNI Smart, sendo necessário reprogramar o OPTIMIZER Smart IPG, sob supervisão médica. Na improvável eventualidade de operação inconsistente dos circuitos lógicos do sistema, o OPTIMIZER Smart IPG assume automaticamente o estado **"DOWN"** .

9.3 Deteção de Eventos A/V

Os elétrodos implantados no coração permitem ao OPTIMIZER Smart IPG detetar e analisar a atividade cardíaca manifestada na 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 detetados pelos elétrodos e circuitos sensores, analisar as respetivas características (incluindo, por exemplo, magnitude e intervalo) e determinar se deverá ou não ser enviado um sinal CCM e quando enviar este sinal.

Nota: Os parâmetros auriculares (A) configurados apenas se encontram ativos quando o OPTIMIZER Smart IPG se encontra no modo Ativo ODO-LS-CCM.

9.3.1 Elétrodos de Deteção A/V

Os eventos ocorridos no lado direito do coração são detetados por dois elétrodos:

Elétrodo A: elétrodo posicionado na aurícula direita (A)

Elétrodo V: elétrodo posicionado no ventrículo direito (V)

9.3.2 Parâmetros de Deteção A/V

Os eventos ocorridos no lado direito do coração são detetados com base nos valores de polaridade e sensibilidade A e V configurados.

Sensibilidade: O software do Programador OMNI Smart permite selecionar um de 13 valores de Sensibilidade Auricular dentro do intervalo 0,1-5,0 mV e um de 18 valores de Sensibilidade Ventricular dentro do intervalo 0,1-10,0 mV.

Nota: Quando o OPTIMIZER Smart IPG se encontra no modo Ativo OVO-LS-CCM, o valor mínimo permitido para a Sensibilidade Ventricular é de 1,0 mV.

Polaridade: O OPTIMIZER Smart IPG disponibiliza as seguintes opções de configuração da polaridade A e V:

Bipolar: É detetado o sinal entre a "extremidade" do elétrodo (elétrodo distal) e o "anel" (elétrodo proximal) de um elétrodo bipolar.

Unipolar: É detetado o sinal entre a "extremidade" do elétrodo (elétrodo distal) e o invólucro do OPTIMIZER Smart IPG.

9.3.3 Período Refratário

O Período Refratário corresponde ao intervalo de tempo durante o qual o OPTIMIZER Smart IPG não deteta quaisquer eventos. O período refratário aplica-se aos eventos ocorridos no lado direito do coração:

Refratário: Os sinais detetados dento deste período após um evento auricular ou ventricular não são registados como eventos auriculares ou ventriculares. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar períodos refratários A/V dentro do intervalo 148-453 ms, com incrementos de 8 ms.

9.4 Opções de Envio de Sinais CCM

O dispositivo implantável OPTIMIZER Smart IPG disponibiliza as seguintes três opções de envio de sinais CCM:

CCM DESLIGADO: Ausência de envio de sinais CCM

Temporizado: O dispositivo é programado para enviar sinais CCM entre a Hora Inicial (valor por omissão: 0:00) e a Hora Final (valor por omissão: 23:59) durante o período especificado pelo Intervalo LIGADO (valor por omissão: 1 h) e com pausas correspondentes ao Intervalo DESLIGADO (valor por omissão: 2 h 25 m). A configuração pré-definida para o envio de sinais CCM é de 7 horas por dia.

Nota: É iniciada uma fase LIGADO após cada carregamento. O temporizador reinicia o programa normal à meia-noite seguinte.

Contínuo: Envio contínuo de sinais CCM (apenas para efeitos de teste)

9.5 Envio de Sinais CCM

Esta secção descreve a forma pela qual o dispositivo implantável OPTIMIZER Smart IPG envia sinais CCM ao coração.

9.5.1 Canais

Os sinais CCM podem ser enviados através de um dos seguintes canais ou de uma combinação dos mesmos:

Elétrodo V

Elétrodo LS

9.5.2 Parâmetros dos Sinais CCM

Os sinais CCM consistem em séries de impulsos que incluem um número programável de impulsos consecutivos, cada um dos quais possui duas fases de polaridade oposta e duração programável.

Número de Impulsos: O software do Programador OMNI Smart permite selecionar um número de impulsos de 1, 2 ou 3.

Intervalo de Latência: O envio de sinais CCM é despoletado pela Deteção Local de um evento. O intervalo de latência (tempo de atraso) corresponde ao intervalo de tempo decorrido entre a Deteção Local do evento e o início do envio da série de impulsos CCM. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar um intervalo de latência dentro do intervalo 3-140 ms, com incrementos de 1 ms.

Nota: Quando o OPTIMIZER Smart IPG se encontra no modo Ativo OVO-LS-CCM, o valor máximo permitido para este parâmetro é de 45 ms.

Amplitude: Este parâmetro corresponde à tensão inicial dos sinais CCM. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar um valor de amplitude dentro do intervalo 4,0-7,5 V, com incrementos de 0,5 V.

Duração da Fase: O software do Programador OMNI Smart permite selecionar um de 4 valores dentro do intervalo 5,14-6,60 ms para a duração da fase dos impulsos que formam os sinais CCM. A duração de ambas as fases é automaticamente configurada de forma a assumir o mesmo valor.

Polaridade da Fase: O software do Programador OMNI Smart permite configurar a polaridade dos impulsos que formam os sinais CCM como “Positiva” ou “Negativa”. Quando a polaridade da FASE 1 é configurada, a polaridade da FASE 2 é automaticamente configurada de forma a assumir o valor oposto.

9.5.3 Fase de Equilíbrio

O envio de cada série de impulsos CCM é seguido por uma Fase de Equilíbrio, durante a qual é descarregada qualquer polarização residual na interface elétrodo/tecido. Este equilíbrio é alcançado através do curto-circuito dos canais utilizados no envio de sinais CCM durante um período de 40 ms.

9.5.4 Interação entre Parâmetros

De forma a evitar a deteção de eventos falsos, os sinais CCM são apenas enviados dentro dos períodos refratários auricular direito e ventricular direito. Anteriormente ao final destes períodos refratários, é ativada uma janela de ruído de 86 ms, com

vista a detetar interferências externas. Assim, o envio de sinais CCM deverá terminar anteriormente à abertura da janela de ruído. Isto é conseguido através da seguinte limitação:

A soma dos valores de Início do Alerta, Duração do Alerta, Intervalo de Latência de CCM e Duração Total da Série de CCM deverá ser inferior ao menor dos dois valores seguintes: período refratário auricular direito ou período refratário ventricular direito menos 86 ms.

Caso o canal V seja utilizado no envio de sinais CCM, a fase de equilíbrio deverá também terminar anteriormente ao início da janela de ruído. Isto é assegurado através da seguinte limitação:

Caso o canal V seja utilizado no envio de sinais CCM, a soma dos valores de Início do Alerta, Duração do Alerta, Intervalo de Latência de CCM, Duração Total da Série de CCM e Fase de Equilíbrio (40 ms) deverá ser inferior ao menor dos dois valores seguintes: período refratário auricular direito ou período refratário ventricular direito menos 86 ms.

O Início do Alerta refere-se ao evento ventricular direito. Assim, se o valor do Início do Alerta for negativo e for detetado um evento local durante o intervalo AV, será necessário que ocorra e seja detetado um evento ventricular direito antes que o dispositivo possa determinar se o mesmo ocorreu dentro da janela de alerta. Isto significa que o OPTIMIZER Smart IPG não poderá enviar um sinal CCM anteriormente à ocorrência do evento ventricular direito. Isto é assegurado através da seguinte limitação:

A soma dos valores de Início do Alerta e Intervalo de Latência de CCM deverá ser igual ou superior a 3 ms.

9.6 Parâmetros de Inibição de CCM

Ao analisar a série de eventos cardíacos detetados, com base na respetiva sucessão e ordem temporal, o OPTIMIZER Smart IPG "decide" se deverá ou não proceder ao envio de sinais CCM para cada ação cardíaca.

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 permanecerá inibido após o evento inibitório inicial. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar um valor de 1-16 para o número de batimentos. Isto significa que o envio de sinais CCM poderá ser inibido entre 0 a 15 batimentos adicionais para além do batimento correspondente ao evento inibitório inicial.

Note que este número de ciclos inibidos se aplica ao evento inibitório mais recente, ou seja, a ocorrência de um novo evento inibitório durante um período de inibição do envio de sinais CCM irá dar início a um novo período de inibição.

9.6.2 Eventos Inibitórios

Os seguintes eventos são detetados pelo OPTIMIZER Smart IPG durante o estado **Ativo**. Estes eventos são também introduzidos no conjunto de dados estatísticos, sendo considerados como eventos marcadores transmitidos. Os eventos referidos inibem o envio de sinais durante os períodos de envio de séries de sinais CCM.

AV Curto: O intervalo entre um evento auricular e um evento ventricular é considerado "AV Curto" caso seja inferior ao limiar configurado. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar um de 49 valores dentro do intervalo 23-398 ms para o limiar correspondente a um AV Curto. O envio de sinais CCM é *sempre inibido* quando é detetado um AV Curto.

> **Nota**: Este parâmetro apenas se encontra ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG se encontra no modo Ativo ODO-LS-CCM.

AV Longo: O intervalo entre um evento auricular e um evento ventricular é considerado "AV Longo" caso exceda o limiar configurado. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar um de 49 valores dentro do intervalo 23-398 ms para o limiar correspondente a um AV Longo. O envio de sinais CCM é *sempre inibido* quando é detetado um AV Longo.

> **Nota**: Este parâmetro apenas se encontra ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG se encontra no modo Ativo ODO-LS-CCM.

Taquicardia Auricular: Uma frequência auricular que exceda um determinado limiar é considerada taquicardia auricular. O software do Programador OMNI Smart permite configurar um de 51 valores dentro do intervalo 62-179 bpm para o limiar correspondente à taquicardia auricular. O envio de sinais CCM é *sempre inibido* quando é detetada taquicardia auricular.

> **Nota**: Este parâmetro apenas se encontra ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG se encontra no modo Ativo ODO-LS-CCM.

> **Contrações Ventriculares Prematuras (CVP)**: Um evento do ventrículo direito detetado é classificado como CVP caso tenha sido precedido de um outro evento do ventrículo direito sem que tenha sido detetado um evento auricular entre ambos. O envio de sinais CCM é *inibido de cada vez* que ocorre a deteção de CVP.

> **Nota**: Este parâmetro apenas se encontra ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG se encontra no modo Ativo ODO-LS-CCM.

LS Fora de Alerta: Um evento local detetado após o final da Janela de Alerta de Deteção Local dá início a um LS Fora de Alerta. A Janela de Alerta de Deteção Local corresponde ao intervalo de tempo durante o qual os eventos LS válidos resultam no envio de sinais CCM. A programação deste parâmetro é explicada em detalhe na Secção 9.8.1.

Taquicardia Ventricular (TV): Uma frequência ventricular que exceda um determinado limiar é considerada taquicardia ventricular. O software do Programador OMNI Smart permite configurar um de 19 valores dentro do intervalo 62-110 bpm para o limiar correspondente à taquicardia ventricular. O envio de sinais CCM é *sempre inibido* quando é detetada taquicardia ventricular.

> **Nota**: Este parâmetro apenas se encontra ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG se encontra no modo Ativo OVO-LS-CCM.

Ruído auricular e ventricular: Apesar de o OPTIMIZER Smart IPG se encontrar equipado com vários métodos de deteção e filtração de ruído, o ruído emitido por fontes de radiação eletromagnética intensa (por exemplo, telefones portáteis, transmissores de rádio, etc.), assim como o ruído resultante de processos fisiológicos (por exemplo, miopotenciais, etc.), poderá interferir com a deteção de eventos cardíacos.

> Sempre que são detetados sinais de alta frequência (superior a 11,6 Hz) pelo canal auricular ou ventricular, os circuitos lógicos de controlo do

OPTIMIZER Smart IPG assumem a presença de ruído e comunicam uma condição de ruído A/V. O envio de sinais CCM é *sempre inibido* quando é detetado ruído auricular ou ventricular.

9.7 Deteção Local

A atividade elétrica local do miocárdio ventricular é detetada pelo elétrodo de Deteção Local (LS). O software do Programador OMNI Smart permite selecionar um de 18 valores dentro do intervalo 0,1-10,0 mV para a sensibilidade do canal LS.

Nota: Quando o OPTIMIZER Smart IPG se encontra no modo Ativo OVO-LS-CCM, o valor mínimo permitido para este parâmetro é de 1,0 mV.

9.8 Início de Envio de Sinais CCM Após Deteção de Eventos Locais

O envio de séries de sinais CCM é sincronizado com a atividade elétrica intrínseca do miocárdio nas proximidades do elétrodo de Deteção Local (LS). O canal LS é configurado de forma a detetar a atividade elétrica de uma área pequena e localizada do coração (próxima do local de fixação do elétrodo LS). Em resposta à atividade detetada, o OPTIMIZER Smart IPG analisa o sinal elétrico do miocárdio de forma a determinar se este último satisfaz os critérios definidos de acordo com os parâmetros de LS configurados no dispositivo. Caso os referidos critérios sejam satisfeitos, o dispositivo irá enviar sinais CCM. O ponto temporal do sinal detetado pelo canal LS dentro de um ciclo cardíaco, especialmente no que respeita à onda R, representa o principal critério utilizado pelo OPTIMIZER Smart IPG na classificação do ciclo como normal ou anómalo. Os sinais de CCM *não são enviados* durante ciclos classificados como anómalos.

Desde que o envio de sinais CCM não seja impedido pela Deteção Local de um evento incompatível com a Janela de Alerta, o OPTIMIZER Smart IPG poderá enviar impulsos CCM destinados a estimular milhares de batimentos cardíacos durante um dia. Por exemplo, os sinais CCM enviados pelo dispositivo poderão estimular vários milhares de batimentos de entre 50.000 batimentos consecutivos.

9.8.1 Janela de Alerta de Deteção Local

Será aberta uma Janela de Alerta de Deteção Local sempre que os circuitos lógicos internos do dispositivo detetem eventos ventriculares correspondentes a ciclos cardíacos não classificados como anómalos devido à presença de ruído, taquicardia auricular ou suspeita de CVP. A Janela de Alerta poderá situar-se dentro do intervalo AV, dentro do intervalo VA ou parcialmente dentro de ambos os intervalos AV e VA.

O primeiro evento detetado dentro da janela irá dar início ao envio de sinais CCM.

Os eventos Válidos de Deteção Local detetados fora da Janela de Alerta são classificados como CVP e inibem o envio de sinais CCM durante um determinado número programável de ciclos. São ainda detetados eventos Inibitórios de Deteção Local entre um evento de Deteção Local passível de iniciar o envio de sinais CCM e o início do envio dos respetivos sinais, caso em que estes últimos não chegarão a ser enviados.

A Janela de Alerta de Deteção Local corresponde ao intervalo de tempo durante o qual os eventos LS válidos são utilizados para dar início ao envio de sinais CCM.

O posicionamento desta janela na linha temporal é determinado por dois parâmetros programáveis:

Início do Alerta: Tem início com o evento do ventrículo direito. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar valores dentro do intervalo --100-100 ms, com incrementos de 2 ms, para o Início do Alerta. Note que a Janela de Alerta terá início dentro do intervalo AV caso este valor seja negativo.

Duração do Alerta: Corresponde à duração da Janela de Alerta. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar valores dentro do intervalo 1-40 ms, com incrementos de 1 ms, para a Duração do Alerta. Caso a soma dos valores de **Início do Alerta** e **Duração do Alerta** seja negativa, a Janela de Alerta irá terminar dentro do intervalo AV.

Nota: Quando o OPTIMIZER Smart IPG se encontra no modo Ativo OVO-LS-CCM, o valor máximo permitido para este parâmetro é de 30 ms.

O primeiro evento detetado dentro desta janela é utilizado para dar início ao envio de sinais CCM. Quando um evento é detetado, a Janela de Alerta de Deteção Local é imediatamente fechada. Quaisquer eventos de Deteção Local detetados após o fechamento da janela são considerados como tendo ocorrido fora da Janela de Alerta e iniciam o **Estado de LS Fora de Alerta**.

Quando um evento de Deteção Local é detetado fora da Janela de Alerta, o envio de sinais CCM é *sempre inibido.*

9.8.2 Períodos Refratários de Deteção Local

À exceção dos eventos ocorridos durante os Períodos Refratários de Deteção Local, qualquer evento detetado através do canal LS é considerado um evento válido de Deteção Local.

Os Períodos Refratários de Deteção Local incluem os seguintes:

Período Refratário Pré-A: Termina com o evento auricular. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar valores dentro do intervalo 0-55 ms, com incrementos de 5 ms, para a duração deste período.

Nota: Este parâmetro apenas se encontra ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG se encontra no modo Ativo ODO-LS-CCM.

Período Refratário Pós-A: Tem início com o evento auricular. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar valores dentro do intervalo 0-55 ms, com incrementos de 5 ms, para a duração deste período.

Nota: Este parâmetro apenas se encontra ativo quando o OPTIMIZER Smart IPG se encontra no modo Ativo ODO-LS-CCM.

Período Refratário Pré-V: Termina com o evento ventricular. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar valores dentro do intervalo 0-55 ms, com incrementos de 5 ms, para a duração deste período.

Período Refratário Pós-V: Tem início com o evento ventricular. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar valores dentro do intervalo 0-39 ms, com incrementos de 1 ms, para a duração deste período.

Período Refratário Pós-LS: Tem início com um evento LS válido. O software do Programador OMNI Smart permite selecionar um de 56 valores dentro do intervalo 15-250 ms para a duração deste período.

Período Refratário Pós-CCM: Tem início com o início da série de sinais CCM e termina no final do **Período Refratário do V Direito.**

9.8.3 Observações

Caso os Períodos Refratários LS Pré e Pós-Ventriculares se encontrem dentro da Janela de Alerta de Deteção Local (ou seja, se o valor do Início do Alerta for negativo e a soma dos valores do Início do Alerta e da Duração do Alerta for superior ao Período Refratário Pós-Ventricular), apenas os eventos de Deteção Local detetados dentro da Janela de Alerta e fora dos Períodos Refratários LS Ventriculares poderão dar início ao envio de sinais CCM.

Caso um evento de Deteção Local seja detetado após o fechamento da janela e anteriormente ao início do envio da série de sinais CCM, considera-se que o novo evento ocorreu fora da Janela de Alerta e o envio de sinais CCM será inibido.

No modo Ativo ODO-LS-CCM, a Janela de Alerta de Deteção Local não poderá ter início anteriormente ao evento auricular. Assim, se o Início do Alerta ocorrer anteriormente ao final do período refratário pós-auricular (ou seja, se o valor do Início do Alerta for negativo e a diferença entre o intervalo AV e o Período Refratário Pós-Auricular for inferior ao valor absoluto do Início do Alerta), a Janela de Alerta de Deteção Local irá ter início no final do Período Refratário Pós-Auricular.

9.8.4 Interação entre Parâmetros

Os sinais de Deteção Local são ignorados durante os períodos refratários de Deteção Local. Assim, o software do Programador OMNI Smart não permite que a *Janela de Alerta tenha início ou final dentro do período refratário pré-ventricular e/ou pós-ventricular.*

10. SERVIÇO E GARANTIA

Para assistência de emergência, a Impulse Dynamics tem pessoal técnico profissional disponível 24 horas mediante chamada. Se necessitar de assistência, contacte o seu representante local da Impulse Dynamics.

10.1 Informação de garantia limitada

A Impulse Dynamics garante que todos os IPGs (incluindo o firmware e software respetivos) estarão livres de defeitos de mão-de-obra e de materiais durante um período de 24 meses após a implantação original do IPG, a menos que seja necessário um período mais longo ao abrigo da legislação aplicável (“Período de garantia”).

Se aparentemente qualquer IPG ou peça do mesmo estiver defeituoso em termos de mão-de-obra ou de materiais, ou se não cumprir as especificações aplicáveis, a Impulse Dynamics irá substituir os componentes implantáveis defeituosos ou não conformes ou reparar ou substituir componentes implantáveis defeituosos ou não conformes. 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.

No âmbito da presente garantia, a Impulse Dynamics não será responsável se os testes e as análises revelarem que o alegado defeito ou não conformidade do IPG não está presente ou que foi causado por utilização indevida, negligência, implantação ou acompanhamento inadequado ou tentativas de reparação não autorizadas por parte do utilizador, ou devido a acidente, incêndio ou outros perigos.

10.2 Carregamento obrigatório da bateria

A bateria recarregável no OPTIMIZER Smart IPG está desenhada para proporcionar desempenho ótimo se for completamente recarregada numa base semanal. Apesar de ser aceitável um intervalo de tempo superior a uma semana entre ciclos de carregamento se este ocorrer ocasionalmente, são necessárias sessões de recarregamento semanais regulares para evitar a deterioração da bateria, o que iria em última análise diminuir a longevidade do dispositivo.

APÊNDICE II

Para conveniência do utilizador, a seguinte perspetiva geral constitui um resumo breve e sucinto das características do OPTIMIZER Smart IPG. Alguns destes dados são também apresentados no manual, na 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 radiopaco	**ID OS y**[1]
Materiais em contacto com tecidos humanos	Titânio Resina epóxida Borracha de silicone
Conectores dos elétrodos	3,2 mm; IS-1/VS-1

[1]O código do fabricante significa Impulse Dynamics; o código de ID do modelo 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
Componentes químicos	Iões de Lítio
Indicador de bateria fraca	3,3 V
Vida útil da bateria para substituição eletiva	6 anos
Vida útil de serviço da bateria	>15 anos[1]
Capacidade aproximada entre carregamento e IBF	200 mAh

[1] A substituição do Optimizer Smart IPG é indicada quando este 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	Inferior a 40 µA
ODO-LS-CCM DESLIGADO	Inferior a 45 µA
ODO-LS-CCM LIGADO	Inferior a 1200 µA[1]

[1]O consumo de energia do OPTIMIZER Smart IPG depende essencialmente da intensidade das séries de impulsos CCM enviados.

Modo de Segurança

Modo	Descrição
Modo "DOWN"	O dispositivo entra no modo "DOWN" sempre que deteta condições consideradas como resultantes de avaria dos circuitos ou do software. No modo "DOWN", o dispositivo encontra-se completamente inativo, não sendo enviados sinais CCM ou detetados eventos cardíacos. Para repor um modo operacional, o dispositivo deverá ser reiniciado sob supervisão médica.

Parâmetros Programáveis

MODOS DE OPERAÇÃO

Modo	Características
OOO	Modo de "Standby": não são detetados eventos nem enviadas séries de impulsos CCM
ODO-LS-CCM	Modo ativo em que o dispositivo deteta eventos auriculares, ventriculares e locais, sendo ainda capaz de enviar sinais CCM
OVO-LS-CCM	Modo ativo em que o dispositivo deteta eventos ventriculares e locais, sendo capaz de enviar sinais CCM sem que seja necessário detetar eventos auriculares

PARÂMETROS DE DETEÇÃO A /V

Nome do Parâmetro	Valores
Sensibilidade do amplificador de deteção auricular	13 valores possíveis entre 0,1 mV e 5,0 mV[1]
Sensibilidade do amplificador de deteção ventricular	18 valores possíveis entre 0,1 mV e 10,0 mV
Polaridade de deteção auricular[1]	Unipolar, Bipolar
Polaridade de deteção ventricular	Unipolar, Bipolar
Período refratário auricular[1]	Entre 148 ms e 453 ms, com incrementos de 8 ms
Período refratário ventricular	Entre 148 ms e 453 ms, com incrementos de 8 ms

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

PARÂMETROS DA SÉRIE DE IMPULSOS CCM

Nome do Parâmetro	Valores	
Modo CCM	CCM DESLIGADO	Séries de impulsos desativadas
	Temporizado	De acordo com os parâmetros programados no Separador de Calendarização de CCM
	Contínuo	Séries de impulsos ativas durante todo o dia
Número de Impulsos	1, 2 ou 3	
Intervalo de Latência da Série CCM	Entre 3 e 140 ms, com incrementos de 1 ms	
Amplitude dos Impulsos CCM	Entre 4,0 e 7,5 V, com incrementos de 0,5 V	
Canais de Envio de CCM	LS e/ou V	
Duração da Fase 1	4 valores possíveis entre 5,14 ms e 6,60 ms.	
Polaridade da Fase 1	"Positiva" ou "Negativa"	

PARÂMETROS DE INIBIÇÃO DE CCM

Nome do Parâmetro	Valores
Número	Entre 1 e 16, com incrementos de 1
AV Curto[1]	49 valores possíveis entre 23 ms e 398 ms
AV Longo[1]	49 valores possíveis entre 23 ms e 398 ms
Frequência de Taquicardia Auricular[1]	51 valores possíveis entre 62 bpm e 179 bpm
Frequência de Taquicardia Ventricular[2]	19 valores possíveis entre 62 bpm e 110 bpm

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

PARÂMETROS DE DETEÇÃO LOCAL

Nome do Parâmetro	Valores
Sensibilidade de Deteção Local	18 valores possíveis entre 0,1 mV e 10,0 mV
Início do Alerta de Deteção Local	Entre -100 ms e 100 ms, com incrementos de 2 ms
Duração do Alerta de Deteção Local	Entre 1 ms e 40 ms, com incrementos de 1 ms
Período Refratário Pré-Auricular de Deteção Local[1]	Entre 0 ms e 55 ms, com incrementos de 5 ms
Período Refratário Pós-Auricular de Deteção Local[1]	Entre 0 ms e 55 ms, com incrementos de 5 ms
Período Refratário Pré-Ventricular de Deteção Local	Entre 0 ms e 55 ms, com incrementos de 5 ms
Período Refratário Pós-Ventricular de Deteção Local	Entre 0 ms e 39 ms, com incrementos de 1 ms
Período Refratário Pós-LS de Deteção Local	Entre 15 ms e 250 ms, com incrementos de 1 ms

PARÂMETROS DE DETEÇÃO LOCAL

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

Configuração de Fábrica

PARÂMETROS RELACIONADOS COM O CONTROLO DA DETEÇÃO DE EVENTOS CARDÍACOS

Modo	OOO
Sensibilidade do Amplificador de Deteção Auricular	1,3 mV
Sensibilidade do Amplificador de Deteção Ventricular	2,0 mV
Polaridade de Deteção Ventricular	Bipolar
Polaridade de Deteção Auricular	Bipolar
Período Refratário Ventricular	250 ms
Período Refratário Auricular Pós-Ventricular	250 ms

ATIVAÇÃO DE SÉRIES DE IMPULSOS CCM

Envio de séries de impulsos CCM ativo	DESLIGADO

TEMPORIZAÇÃO DE SÉRIES DE IMPULSOS CCM

Número de impulsos	2
Intervalo de latência da série	35 ms
Duração da fase 1	5,14 ms
Duração da fase 2	5,14 ms
Polaridade da fase 1	Positiva
Polaridade da fase 2	Negativa
Amplitude dos Impulsos CCM	7,5 V
Canal de envio de sinais CCM	LS, V
Intervalo	0 ms

ALGORITMO DE INIBIÇÃO DE CCM

Número de Batimentos para Inibição de CCM	2 batimentos
Intervalo AV Curto	70 ms
Intervalo AV Longo	398 ms
Frequência de taquicardia auricular	154 bpm

PARÂMETROS PROGRAMÁVEIS DO CANAL DE LS

Sensibilidade de LS	2,0 mV
Início da Janela de Alerta LS	-10 ms
Amplitude da Janela de Alerta LS	30 ms
Período Refratário Pré-Auricular de LS	5 ms
Período Refratário Pós-Auricular de LS	5 ms
Período Refratário Pré-Ventricular de LS	0 ms
Período Refratário Pós-Ventricular de LS	0 ms
Período Refratário Pós-LS de LS	20 ms

PARÂMETROS DE CALENDARIZAÇÃO DE CCM

Hora de Início	00:00
Hora de Fim	23:59
Intervalo “On”	01:00
Intervalo “Off”	02:25

PARÂMETROS DO ALARME DO CARREGADOR

% Mínima para Envio de CCM	30%
Deslocação Máxima dos Elétrodos	20%

Programação de Emergência

PARÂMETROS RELACIONADOS COM O CONTROLO DA DETEÇÃO DE EVENTOS CARDÍACOS

Modo	OOO
Sensibilidade do Amplificador de Deteção Auricular	1,3 mV
Sensibilidade do Amplificador de Deteção Ventricular	2,0 mV
Polaridade de Deteção Ventricular	Bipolar
Polaridade de Deteção Auricular	Bipolar
Período Refratário Ventricular	250 ms
Período Refratário Auricular Pós-Ventricular	250 ms

ATIVAÇÃO DE SÉRIES DE IMPULSOS CCM

Envio de séries de impulsos CCM ativo	DESLIGADO

TEMPORIZAÇÃO DE SÉRIES DE IMPULSOS CCM

Número de impulsos	2
Intervalo de latência da série	35 ms

Duração da fase 1	5,14 ms
Duração da fase 2	5,14 ms
Polaridade da fase 1	Positiva
Polaridade da fase 2	Negativa
Amplitude dos Impulsos CCM	7,5 V
Canal de envio de sinais CCM	LS, V
Intervalo	0 ms

ALGORITMO DE INIBIÇÃO DE CCM

Parâmetros programáveis de inibição do envio de sinais CCM	
Número de Batimentos para Inibição de CCM	2 batimentos
Intervalo AV Curto	70 ms
Intervalo AV Longo	398 ms
Frequência de taquicardia auricular	154 bpm

PARÂMETROS PROGRAMÁVEIS DO CANAL DE LS

Sensibilidade de LS	2,0 mV
Início da Janela de Alerta LS	-10 ms
Amplitude da Janela de Alerta LS	30 ms
Período Refratário Pré-Auricular de LS	5 ms
Período Refratário Pós-Auricular de LS	5 ms
Período Refratário Pré-Ventricular de LS	0 ms
Período Refratário Pós-Ventricular de LS	0 ms
Período Refratário Pós-LS de LS	20 ms

PARÂMETROS DE CALENDARIZAÇÃO DE CCM

Hora de Início	00:00
Hora de Fim	23:59
Intervalo “On”	01:00
Intervalo “Off”	02:25

PARÂMETROS DO ALARME DO CARREGADOR

% Mínima para Envio de CCM	30%
Deslocação Máxima dos Elétrodos	20%

APÊNDICE II

Comunicações/Telemetria

Entre o OPTIMIZER Smart IPG e o Programador OMNI Smart:

OPTIMIZER Smart IPG para Programador OMNI Smart:

PPM: “0” = 180 µs, “1” = 270 µs

14,5 kHz LC excitado por impulso

1 ciclo por impulso até atenuação para 10%

Energia investida por impulso 0,36 µJ → 5,14 mW_{pico} por impulso; 1,8 $mW_{média}$

Programador OMNI Smart para OPTIMIZER Smart IPG:

AM: “0” = sem portador, “1” = portador durante 305 µs

23 kHz frequência portadora

Alimentação: 0,56 W_{pico}; 0,27 $W_{média}$

APÊNDICE III

Procedimento de teste para interação dispositivo/dispositivo:

É necessário realizar testes adicionais em doentes com outros dispositivos (por exemplo: CDI, pacemaker) no final do procedimento de implantação, de forma a assegurar o funcionamento adequado do OPTIMIZER Smart IPG e do dispositivo concomitante. O procedimento de teste obrigatório inclui os seguintes passos:

1. Programe o CDI de forma a que o mesmo não realize procedimentos terapêuticos antitaquicardia durante o teste.
2. Ative o envio de sinais CCM e configure as janelas de deteção do OPTIMIZER Mini IPG de forma a assegurar o envio consistente de sinais de CCM na presença do dispositivo concomitante.
3. Aumente sucessivamente o Intervalo de Latência da Série CCM e observe os eletrogramas intracardíacos (CDI-EGM) em tempo real, de forma a determinar o máximo Intervalo de Latência da Série CCM para o qual o CDI não começa a detetar os sinais de CCM como ondas R.
4. Registe o máximo Intervalo de Latência da Série CCM.
5. Reconfigure o dispositivo com o valor pré-teste do Intervalo de Latência da Série CCM.
6. Documente a reconfiguração do Intervalo de Latência da Série CCM através da impressão dos parâmetros do IPG.
7. Reprograme o CDI para que o mesmo possa realizar os procedimentos terapêuticos antitaquicardia.
8. Documente a reativação da terapia antitaquicardia 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 ocultação a terceiros, envolvendo 160 pacientes. Os principais critérios de inclusão incluíram FE ≥ 25% e ≤ 45%, ritmo sinusal normal, duração do QRS <130 ms e Classe III da NYHA ou insuficiência cardíaca ambulatorial IV, apesar da GDMT (incluindo CDI quando indicado). Os principais critérios de exclusão incluíram pico de VO_2 de referência <9 ou> 20 mL/min/kg, hospitalização por insuficiência cardíaca 30 dias antes da inscrição, ectopia ambiental clinicamente significativa (> 8.900 contrações ventriculares prematuras [PVCs] / 24 horas), intervalo PR > 375 ms e fibrilação atrial crônica ou flutter atrial dentro de 30 dias após a inscrição.

A data de implante do dispositivo foi agendada para todos os pacientes elegíveis, que serviu como a data de início do estudo (SSD) para todos os pacientes. Os pacientes foram então randomizados 1:1 para OMT continuado sozinho (grupo controle) ou OMT mais CCM (grupo CCM). Os pacientes randomizados para o grupo CCM foram implantados 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 CPX, uma avaliação com ocultação de NYHA, uma avaliação da qualidade de vida do MLWHFQ e uma avaliação de eventos adversos (EAs).

Ocultação de NYHA e CPX

A NYHA foi avaliada com ocultação por um médico no centro, de acordo com sua prática clínica padrão.

Os testes de CPX foram avaliados por um laboratório central independente e com ocultação para a designação aleatória de pacientes individuais.

Endpoint primário de eficácia

O endpoint primário de eficácia foi definido como a alteração no pico de VO_2 de referência às 24 semanas entre os grupos controle e CCM, conforme avaliado pelo laboratório principal com ocultação. A análise de efetividade primária empregou um modelo linear de medidas repetidas bayesianas para estimar diferenças de grupo no pico médio de VO_2 em 24 semanas a partir do valor de referência, com empréstimos fixos de 30% das informações (70% de redução) da diferença do grupo de tratamento correspondente observada no subgrupo do estudo FIX-HF-5 definido como FE ≥ 25%.

Endpoints secundários de eficácia

Como havia várias hipóteses secundárias sendo testadas, o método de controle alfa foi o método hierárquico de forma fechada. Para essas análises, se o valor-p unilateral para o

endpoint secundário foi ≤ 0,025, a hipótese nula foi rejeitada e o próximo endpoint secundário foi testado. A hierarquia para testar os endpoints secundários é a seguinte:

- Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Questionário de Qualidade de Vida com Insuficiência Cardíaca de Minnesota)
- Classificação da NYHA
- Pico de VO_2 com uma razão equivalente respiratória (RER) de pico ≥ 1,05

Endpoints de segurança

O endpoint 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 endpoint primário de segurança foi avaliado em relação a uma meta de desempenho pré-especificada de 70%, derivada de vários estudos anteriores envolvendo 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 endpoints 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 piora das hospitalizações relacionadas à insuficiência cardíaca e taxa geral de EAs e EAS.

2.0 Dados demográficos e características de referência

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 morreram antes da visita de 24 semanas (incluindo 1 paciente que morreu antes da randomização). No grupo controle, quatro pacientes morreram e três pacientes se retiraram antes da visita de 24 semanas.

Os grupos foram bem equilibrados em relação às características demográficas e de referência (Tabela **1**). No geral, a idade média foi de aproximadamente 63 anos. A maioria dos pacientes era branca e do sexo masculino, e a etiologia era cardiomiopatia predominantemente isquêmica, características típicas de estudos recentes de insuficiência cardíaca. O pico médio de VO_2 no valor de referência foi de aproximadamente 15 mL/kg/min, o que é moderadamente reduzido em comparação com a população normal. As características dos pacientes incluídos prospectivamente no FIX-HF-5C foram semelhantes às do subgrupo FIX-HF-5 usadas para análise bayesiana (Tabela 1).

Tabela 1: Dados demográficos e características de referência

	FIX-HF-5C		Subgrupo FIX-HF-5 (25% ≤ FE ≤ 35%)	
	CCM (N=74)	**Controle (N=86)**	**CCM (N=117)**	**Controle (N=112)**
Idade média (anos)	63	63	59	60
Sexo masculino	73%	79%	71%	74%
Branco	74%	71%	75%	72%
Insuficiência cardíaca isquêmica	62%	59%	72%	69%
IM anterior	49%	59%	67%	59%
Sistema de MP/CDI (ou ICD) anterior	88%	85%	80%	79%
Diabetes	51%	49%	49%	52%
NYHA Classe III Class IV	 87% 14%	 91% 9%	 93% 7%	 87% 13%
Duração QRS (ms)	103	104	99	101
FEVE (%)	33	33	31	32
DDFVE (mm)	58	60	57	56
Pico de VO_2 (mL/kg/min)	15,5	15,4	14,6	14,8
Tempo de exercício (minutos)	11,4	10,6	11,3	11,7
6MHW (metros)	317	324	326	324
Questionário MLWHFQ (pontuação total)	56	57	60	56

Média ou % (n/N)

3.0 Resultados de eficácia

a. Endpoint primário de eficácia

O endpoint primário de eficácia foi alcançado. A diferença média estimada com base no modelo do pico de VO_2 em 24 semanas entre os grupos CCM e controle foi de 0,84 mL/kg/min com um intervalo bayesiano credível 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 endpoint primário.

A Figura 1 mostra que a estimativa pontual do modelo bayesiano é muito semelhante à estimativa apenas do 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 é uma precisão aumentada na estimativa do tamanho do efeito e é mostrada pelo IC mais estreito de 95% com a estimativa bayesiana.

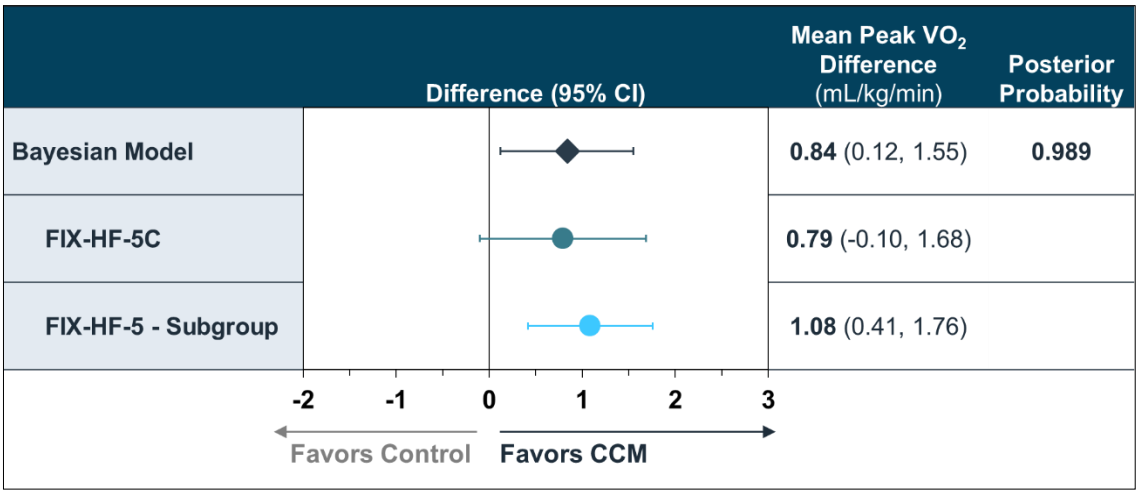

Figura 1: Pico de VO_2 por estudo

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

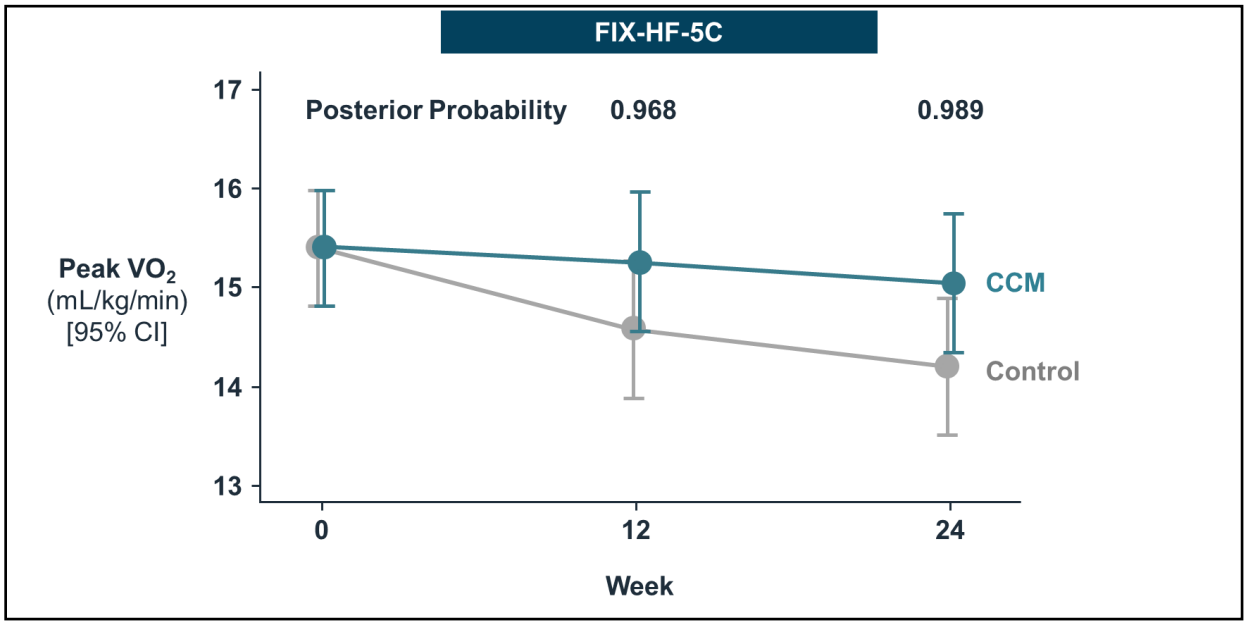

Figura 2: Duração do efeito do tratamento no pico de VO_2 (FIX-HF-5C)

Análises de sensibilidade envolvendo o endpoint primário de eficácia foram realizadas nas quais os dados ausentes foram tratados com diferentes mecanismos ou modificações (**Tabela** 2). O método de imputação afetou os resultados e a estimativa do VO_2 variou de 0,48 a 0,84, dependendo do método. A conclusão da superioridade de CCM em relação ao pico médio de VO_2 foi consistente em todas as análises de sensibilidade. Além disso,

a análise primária alcançaria significância estatística com qualquer peso de empréstimo de 0,11 ou maior (como observado acima, 0,30 foi pré-especificado no plano de análise).

Tabela 2: Efeito do pico de tratamento com VO_2 entre os estudos

População	**do estudo**	**Estimativa bayesiana de VO_2**	**Probabilidade bayesiana posterior**
Análise primária com empréstimos FIX-HF-5C e FIX-HF-5	Imputação (Morte = 0)	0,836	0,989
	Imputação (Morte = pico mais baixo de VO_2)	0,693	0,988
	Casos concluídos (Sem imputação)	0,603	0,978
Agrupados FIX-HF-5C e FIX-HF-5	Casos concluídos (Sem imputação)	0,749	0,999
FIX-HF-5C apenas	Imputação (Morte = 0)	0,799	0,960
	Imputação (Morte = pico mais baixo de VO_2)	0,611	0,957
	Casos concluídos (Sem imputação)	0,480	0,916
FIX-HF-5 apenas	Imputação (Morte = 0)	1,074	1,00
	Caso concluído (Sem imputação)	1,080	1,00

b. <u>Endpoints secundários de eficácia</u>

Os resultados do MLWHFQ em 24 semanas são apresentados na Tabela 3 e mostram que o grupo CCM foi estatisticamente significativamente superior ao grupo controle (p <0,001) em cada estudo.

Tabela 3: Alteração no MLWHFQ em 24 semanas por estudo

	Diferença (IC de 95%) na pontuação total do MLWHFQ entre os grupos	**valor-p (unilateral)**
Dados agrupados	-10,9 (-14,6, -7,2)	< 0,001
FIX-HF-5C	-11,7 (-17,6, -5,9)	< 0,001
Subgrupo FIX-HF-5	-10,8 (-15,6, -6,1)	< 0,001

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

Tabela 4: Pacientes que obtiveram ≥ 1 melhoria de classe na NYHA em 24 semanas por estudo

Alteração em ≥ 1 classe na Classe NYHA	CCM	Controle	valor-p (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 FIX-HF-5	47/103 (45,6%)	27/94 (28,7%)	< 0,001

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

Tabela 5: Alteração no pico de VO_2 nos testes com RER ≥ 1,05 às 24 semanas por estudo

	Diferença (IC de 95%) no pico de VO_2 (mL/kg/min) entre os grupos	valor-p (unilateral)
Dados agrupados	0,62 (0.11. 1.14)	0,009
FIX-HF-5C	0,43 (-0,25, 1,11)	0,1100
FIX-HF-5 - Subgrupo	0,83 (0,06, 1,61)	0,017

Um efeito significativo do tratamento foi observado em 6 resultados exploratórios. Não houve efeito significativo na mudança 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 grupos CCM e controle em relação a qualquer EA tabulado para a análise.

a. Endpoint de segurança primário

O endpoint primário de segurança foi atendido conforme mostrado em **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%) foram deslocamentos de eletrodo.

Tabela 6: Endpoint primário de segurança (FIX-HF-5C, como grupo CCM tratado apenas)

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

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

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

Tabela 7. Endpoints secundários de segurança em 24 semanas (FIX-HF-5C)

Liberdade de	CCM	Controle	valor-p
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 investigacional (IDE) dos EUA exigiam a detecção da despolarização atrial por meio de um eletrodo atrial para cronometrar adequadamente a entrega dos pulsos de CCM. Consequentemente, a presença de fibrilação ou flutter atrial impôs uma limitação técnica à entrega de sinais de CCM. A versão atual do OPTIMIZER, o OPTIMIZER Smart de 2 derivações, superou a necessidade de detecção atrial, mantendo a entrega segura e eficaz de CCM ao ventrículo. O OPTIMIZER Smart de 2 derivações reduz o requisito total de derivação de 3 derivações para 2 derivações, permitindo que a terapia de CCM seja entregue a uma ampla gama de pacientes com IC sintomática, reduzindo a carga total de hardware e os eventos adversos relacionados à derivação 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 quebra de eletrodo, exigindo uma cirurgia adicional para revisar ou substituir o eletrodo. Da mesma forma, essas complicações relacionadas aos eletrodos são as complicações mais frequentemente citadas para dispositivos de TRC, CDI e marca-passo. Portanto, a capacidade de reduzir o número total de eletrodos necessários para qualquer dispositivo, como o OPTIMIZER Smart, tem o potencial de reduzir a taxa geral de complicações desse dispositivo. Melhorar a segurança inerente do OPTIMIZER Smart permitirá que os médicos expandam 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, apenas da configuração de 2 derivações do Sistema OPTIMIZER Smart. Sessenta pacientes foram inscritos e implantados com o Sistema OPTIMIZER Smart. O endpoint primário de eficácia foi uma melhora na tolerância ao exercício, medida pelo pico de VO_2 pico obtido no teste de exercício cardiopulmonar (CPX). Os dados de CPX foram avaliados por um laboratório central independente. Os resultados para indivíduos implantados com o OPTIMIZER Smart foram comparados com os resultados do pico de VO_2 nos indivíduos do grupo controle do estudo FIX-HF-5C em relação à alteração média no pico de VO_2 às 24 semanas a partir do valor de referência.

O endpoint secundário de eficácia do estudo FIX-HF-5C2 foi uma avaliação da quantidade média diária de terapia de CCM fornecida durante o estudo de 24 semanas. Foi feita uma comparação entre os indivíduos com dispositivo OPTIMIZER de 2 derivações no estudo FIX-HF-5C2 com os indivíduos com dispositivo OPTIMIZER de 3 derivações no estudo FIX-HF-5C para determinar se havia ou não uma diferença entre a terapia fornecida pelas duas configurações do dispositivo.

O endpoint primário de segurança no estudo FIX-HF-5C2 foi a porcentagem de indivíduos que apresentaram uma complicação relacionada ao dispositivo OPTIMIZER ou

relacionada ao procedimento durante o período de acompanhamento de 24 semanas. As complicações foram julgadas por um comitê de eventos independente.

2.0 Visão geral da metodologia

Os centros identificaram possíveis pacientes da população de insuficiência cardíaca crônica da clínica. A população alvo de pacientes consistiu em indivíduos com frações de ejeção de 25 a 45% (inclusive) cujos sintomas eram consistentes com a classe funcional III da NYHA ou a classe IV ambulatorial da NYHA. O consentimento livre e esclarecido foi obtido de possíveis indivíduos que foram incluídos no estudo para serem submetidos a testes iniciais de triagem para determinar a elegibilidade para o estudo. Os exames de acompanhamento na triagem incluíram: história médica, exame físico, histórico de medicamentos, exame de sangue, teste de exercício cardiopulmonar (CPX) para determinar o pico de VO_2, 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 ecocardiografia foram avaliados por um laboratório central independente.

Os indivíduos que passaram nos testes de referência e nos critérios de elegibilidade foram programados para implantar o OPTIMIZER Smart com 2 derivações o mais rápido possível. Os indivíduos retornaram à clínica para avaliação em 2, 12 e 24 semanas após o implante inicial. Nas visitas de 12 e 24 semanas, os indivíduos realizaram um 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 endpoints do estudo foi concluída com a visita de 24 semanas.

3.0 Resultados

3.1 Número de investigadores e número de centros

Havia 8 centros participantes do estudo FIX-HF-5C2 e 8 investigadores principais são mostrados em *Tabela 1* abaixo.

Tabela 1: Lista de centros

Investigador/Centro de investigação	Triados	Inscritos
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%)
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 indivíduos com visitas de estudo

Tabela 2 contém a disposição de pacientes. Foram 153 indivíduos que passaram pela triagem. Desses, 60 indivíduos foram inscritos e todos os 60 indivíduos receberam o dispositivo de estudo. Um indivíduo se retirou antes de 24 semanas. Não houve mortes. O acompanhamento por visita de estudo é apresentado na tabela, juntamente com o número e a porcentagem de indivíduos que concluíram com êxito o teste ergométrico para o endpoint primário. Um total de 53 indivíduos retornou para o teste de esforço com 12 semanas, enquanto 55 indivíduos completaram a visita de teste com 24 semanas. Um indivíduo teve seu teste considerado inadequado em 12 semanas, enquanto três indivíduos tiveram testes inadequados em 24 semanas, deixando 52 testes avaliáveis em 12 semanas e 52 testes avaliáveis em 24 semanas. Um indivíduo retirou-se do estudo antes de 24 semanas.

Tabela 2: Disposição de pacientes

Variável	OPTIMIZER FIX-HF-5C2
Triados	153
Inscritos / Implantados	60 (39,2%)
De acordo com o protocolo (PP)	59 (98,3%)
Óbito[1]	0 (0,0%)
Retirado[1]	1 (1,7%)
Visita da semana 12 concluída	59 (98,3%)
Teste de tolerância ao exercício de 12 semanas concluído	53 (88,3%)
Teste de tolerância ao exercício de 12 semanas avaliável[2]	52 (86,7%)
Visita da semana 24 concluída	59 (98,3%)
Teste de tolerância ao exercício de 24 semanas concluído	55 (91,7%)
Teste de tolerância ao exercício de 24 semanas avaliável[2]	52 (86,7%)

[1] Antes da visita de 24 semanas
[2] Inclui apenas indivíduos com pico de VO_2 válido, conforme determinado pelo laboratório principal, na visita indicada.

3.3 Características de referência

As características de referência dos indivíduos no estudo FIX-HF-5C2 são apresentadas em ***Tabela 4***, juntamente com as características de referência 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 um nível nominal de significância de 0,05, os indivíduos 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 DDFVE (57,7 ± 6,8 60,2 ± 7,0) que os indivíduos do grupo controle FIX-HF-

5C. Embora os indivíduos com FIX-HF-5C2 tivessem um FEVE menor, o FEVE entre os dois grupos (34,1 + 6,1 vs. 32,5 + 5,2%) não foi estatisticamente significativamente diferente. O pico de VO_2 no teste de CPX de referência foi semelhante entre os dois grupos, mas os indivíduos no FIX-HF-5C2 se exercitaram por um minuto inteiro, em média, mais do que os indivíduos do grupo controle no FIX-HF-5C (11,6 + 2,9 vs. 10,6 + 3,1 minutos) Essa diferença foi estatisticamente significante ($p < 0,04$).

Consistente com a finalidade e o desenho do estudo, significativamente mais indivíduos no estudo FIX-HF-5C2 apresentaram fibrilação atrial permanente no valor de referência, como evidenciado pela presença de fibrilação atrial no traçado de ECG de referência. Embora não tenha atingido significância estatística, havia apenas 1 indivíduo da Classe IV da NYHA no FIX-HF-5C2, enquanto 8 indivíduos eram da Classe IV da NYHA no FIX-HF-5C. Essa diferença reflete a prática clínica. Não é uma limitação regulatória, pois o protocolo foi estabelecido antes que as indicações de uso fossem reduzidas para os indivíduos da NYHA III e que os indivíduos da NYHA IV fossem permitidos no estudo FIX-HF-5C2. A clara seleção da prática clínica dos indivíduos da Classe III da NYHA no estudo FIX-HF-5C2 confirma que o grupo da classe funcional da 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 de referência é apresentado na ***Tabela 5***.

Tabela 4: Características de referência: População ITT (intenção de tratar)

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variável	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Valor-p[1]**	**Controle**	**Valor-p[1]**
Idade (anos)	66,3 ± 8,9 (60)	63,1 ± 10,9 (74)	0,071	62,8 ± 11,4 (86)	0,049
Sexo masculino	53 (88,3%)	54 (73,0%)	0,032	68 (79,1%)	0,182
Etnia (Branca)	40 (66,7%)	55 (74,3%)	0,346	61 (70,9%)	0,590
Etiologia da ICC (Isquêmica)	41 (68,3%)	46 (62,2%)	0,473	51 (59,3%)	0,299
IM anterior	36 (60,0%)	36 (48,6%)	0,224	51 (59,3%)	1,000
CABG (Bypass aorto-coronário) anterior	13 (21,7%)	18 (24,3%)	0,837	23 (26,7%)	0,560
Sistema de CDI (ou ICD) ou MP anterior	55 (91,7%)	67 (94,4%)	0,731	73 (85,9%)	0,432
Sistema de CDI (ICD,CRT-D,S-ICD)	53 (88,3%)	66 (93,0%)	0,382	73 (85,9%)	0,804
MP anterior	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 valor de referência	9 (15,0%)	0 (0%)	0,0005	0 (0%)	0,0002
História de arritmias atriais	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
PACs 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
PVCs 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 OPTIMIZER no FIX-HF-5C2 através do teste exato de Fisher para variáveis binárias e teste t de duas amostras para variáveis contínuas.

Tabela 5: Medicamentos de referência: População ITT (intenção de tratar)

	FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variável	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Valor-p[1]**	**Controle**	**Valor-p[1]**
ACEi/ARB/ARNi	45 (75,0%)	61 (82,4%)	0,393	72 (83,7%)	0,212
Inibidor de ACE	29 (48,3%)	40 (54,1%)	0,603	49 (57,0%)	0,317
ARB	8 (13,3%)	18 (24,3%)	0,128	22 (25,6%)	0,096
ARNi	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 da 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
Anti-arrítmico	19 (31,7%)	14 (18,9%)	0,108	12 (14,0%)	0,013
Antiplaquetário	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 FIX-HF-5C2 OPTIMIZER através do teste exato de Fisher.

Medicamentos da linha de base para insuficiência cardíaca estão resumidos em ***Tabela 5.*** As únicas diferenças significativas foram um maior uso de ARNi, antiarrítmicos e anticoagulantes, em indivíduos do FIX-HF-5C2. O maior uso de ARNi reflete o fato de que eles foram 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*** divide o uso de medicação antiarrítmica nos estudos FIX-HF-5C2 e FIX-HF-5C para comparação.

Tabela 6: Medicações antiarrítmicas da linha de base

	FIX-HF-5C2	**FIX-HF-5C**	
Variável	**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Controle**
Anti-arrítmico	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 Endpoint primário de eficácia

a. Análise bayesiana

Um modelo Bayesiano de medidas repetidas foi utilizado para estimar as diferenças nos grupos na média do pico de VO_2 a 24 semanas a partir da linha de base em pacientes com dispositivo FIX-HF-5C2 comparados a pacientes do grupo controle do FIX-HF-5C, com 30% de empréstimo de informações (70% de ponderação) da diferença correspondente ao grupo observada em dados do subgrupo FIX-HF-5.

No grupo de dispositivos do FIX-HF-5C2 , 55 dos 60 pacientes forneceram pelo menos uma medição pós-pico de referência do VO_2, e 52 pacientes forneceram medições de pico de VO_2 de 24 semanas. Não houve óbitos em indivíduos do FIX-HF-5C2 no período de avaliação de 24 semanas, e não houve observações ausentes devido a hospitalizações por insuficiência cardíaca. No entanto, os pacientes do grupo de controle do FIX-HF-5C que estão tendo observações de pico de VO_2 ausentes devido à morte são imputados como zeros de acordo com o protocolo do FIX-HF-5C. Há um total de 146 pacientes e 397 com observações de pico de VO_2 não ausentes nos grupos combinados com dispositivo no FIX-HF-5C2 e de controle no FIX-HF-5C para esta análise.

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

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

	Nobs (observados)		Nobs (ausentes)		Média		Desvio padrão	
	Controle	Dispositivo	Controle	Dispositivo	Controle	Dispositivo	Controle	Dispositivo
Linha de base	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 empréstimos)

		Empréstimos (Bayes)			
Tempo	**TmtDif**	**LL (limite inferior)**	**UL (limite superior)**	**SE (erro padrão)**	**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

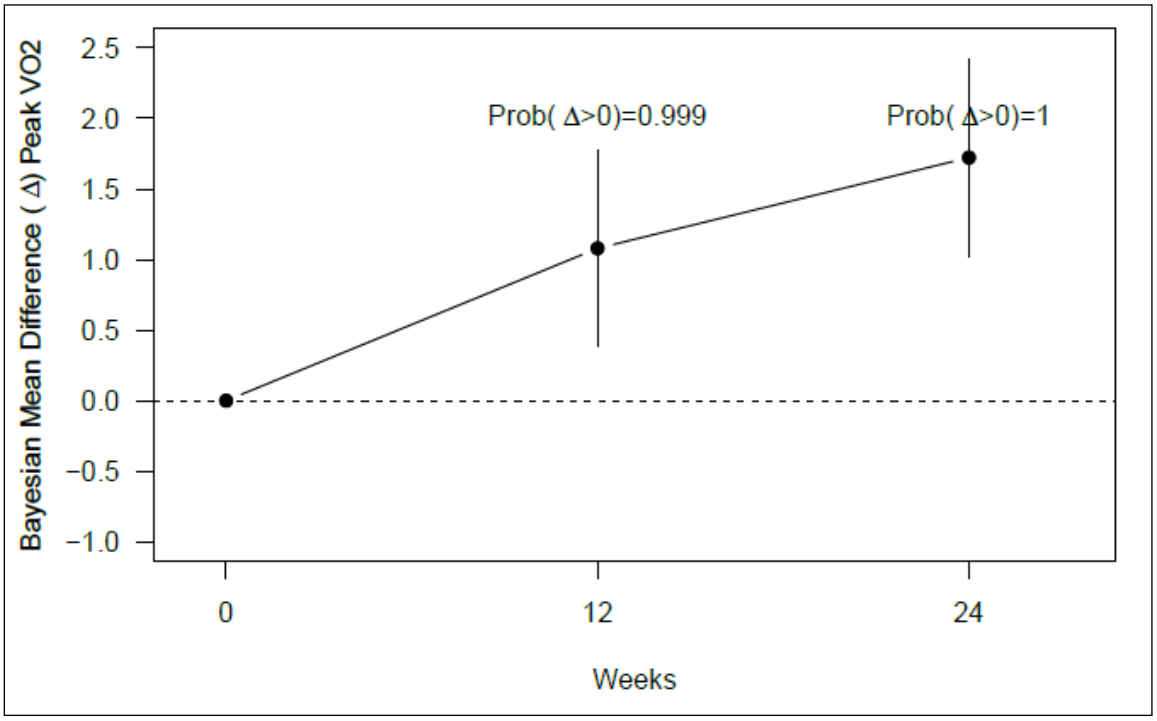

Figura 1: Diferença média do tratamento modelado bayesiano (Δ) pico VO_2 por tempo

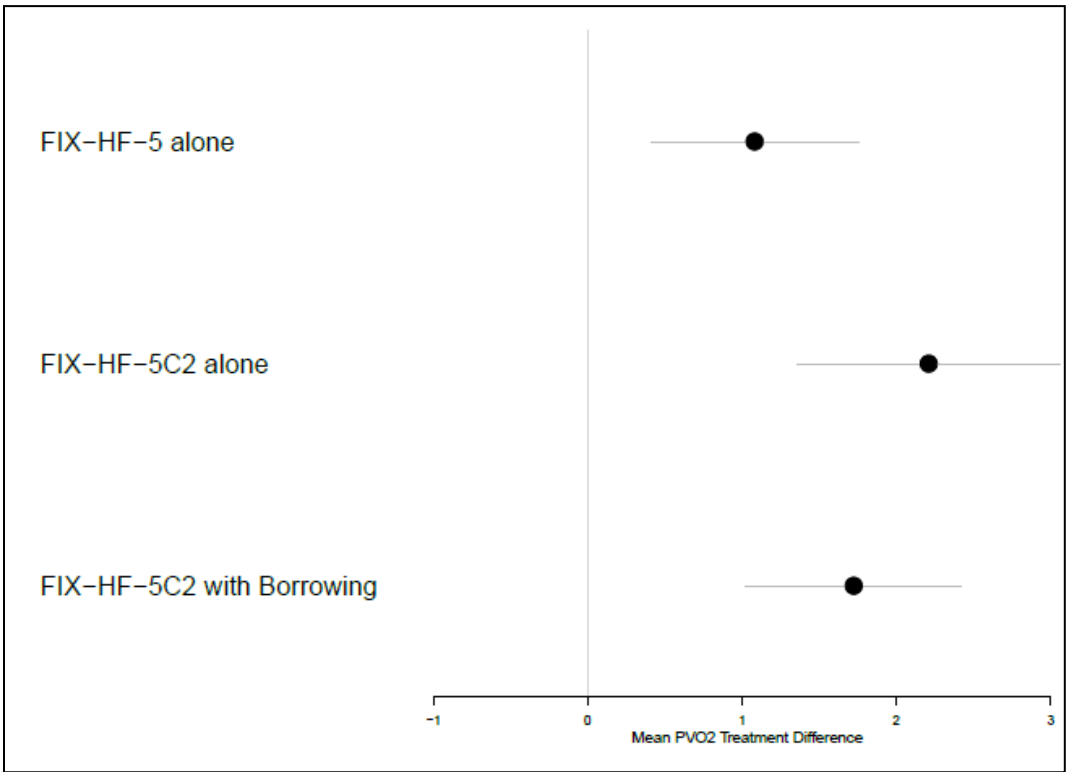

Figura 2: Diferença média de tratamento de PVO2 de 24 semanas por estudo

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

b. Análise Frequentista

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

Uma análise não Bayesiana de suporte do pico de VO_2 aparece na ***Tabela 9*****Error! Reference source not found.** (resumos gerais).

Onze (11) indivíduos tinham resultados ausentes de pico de VO_2 avaliados nas semanas 12 ou 24. Cinco (5) indivíduos não compareceram às duas visitas.

Não houve óbitos ou ausências por hospitalizações por insuficiência cardíaca, portanto não houve imputações de zeros ou valor mais baixo nos dados do FIX-

HF-5C2. Os resultados do estudo anterior são apresentados para fins comparativos, incluindo diferenças entre os resultados atuais do OPTIMIZER e os resultados do estudo FIX-HF-5C. O pico de VO_2 aumentou significativamente em 12 e 24 semanas no grupo OPTIMIZER do FIX-HF-5C2 e a mudança da linha de base foi significativamente diferente do grupo controle no estudo FIX-HF-5C. Isso foi confirmado nos resultados do modelo misto frequentista comparado ao grupo controle do estudo FIX-HF-5C.

No total, observamos uma melhora no pico de VO_2 para os indivíduos do grupo com dispositivo no estudo FIX-HF-5C2 que não dependia de uma diminuição no VO_2 para o grupo controle.

Tabela 9: Resumo de eficácia População ITT (intenção de tratar)

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variável		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Diferença[1]**	**Controle**	**Diferença[1]**
Pico de VO2 (ml/kg/min)						
Linha de base	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]
	Valor-p[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]
	Valor-p[2]			0,478		0,174
Alteração da linha de base para 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]
	Valor-p[2]	0,001	0,716	0,082	0,164	0,002

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C			
Variável		**OPTIMIZER**	**OPTIMIZER**	**Diferença[1]**	**Controle**	**Diferença[1]**
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]
	Valor-p[2]			0,239		0,074
Alteração da linha de base para 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]
	Valor-p[2]	<,001	0,938	0,007	0,078	<,001

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

3.6 Análises de eficácia secundária

Como o endpoint primário foi atingido, o endpoint secundário da entrega total de CCM poderia ser formalmente testado. A entrega total de CCM é apresentada em ***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 indivíduos no FIX-HF-5C2 tenham sido implantados, 1 indivíduo no grupo OPTIMIZER do FIX-HF-5C morreu antes do início do estudo e outros 5 indivíduos não foram implantados, portanto a população PI difere do estudo FIX-HF-5C usado em comparação. Como pode ser visto em ***Tabela 1***, todos os dados disponíveis e imputados, a entrega 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 - Interrogação OPTIMIZER: População PI

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C		AFIB Permanente de Ref FIX-HF-5C2
Variável		**OPTIMIZER (N=60)**	**OPTIMIZER (N=60)**	**Diferença[1]**	**OPTIMIZER (N=9)**
Entrega Total de CCM					
24 semanas	Média±DP (n)	19892 ± 3472 (59)	19583 ± 4998 (67)	310 ± 4352	19734 ± 4187 (9)
	(mín,máx)	(11618, 28284)	(3645, 31009)		(12787, 24578)
	[IC de 95%]	[18988,20797]	[18364,20802]	[-1228, 1847]	[16515,22952]
	Valor-p[2]			0,691	
	(ThetaL,ThetaU)			(-2448,2448)	
Entrega Total de CCM(IMPUTADO)					
24 semanas	Média±SE	19897 ± 463	19618 ± 610	279 ± 783	
	(mín,máx)	(19811, 20037)	(19553, 19722)		
	[IC de 95%]	[18988,20805]	[18421,20814]	[-1256,1813]	
	Valor-p[2]			0,722	
	(ThetaL,ThetaU)			(-2452,2452)	

[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] Valor-p para média do teste t de duas amostras para a diferença entre os grupos.

3.7 Endpoint primário de segurança

O endpoint de segurança primário foi o endpoint composto da porcentagem de indivíduos no grupo OPTIMIZER que apresentaram uma complicação relacionada ao dispositivo OPTIMIZER ou ao procedimento do OPTIMIZER durante o período de acompanhamento de 24 semanas, conforme determinado por um comitê independente de adjudicação de eventos (EAC). O EAC revisou todos os relatórios de eventos adversos sérios (AES), confirmou a classificação de "sério" e julgou a relação do evento com o dispositivo ou procedimento do Sistema OPTIMIZER. Os EAS que o EAC determinou estarem definitivamente relacionados ao Sistema OPTIMIZER ou ao procedimento OPTIMIZER foram considerados uma complicação.

Houve apenas 1 complicação observada nos indivíduos do FIX-HF-5C2. Isso ocorreu em um indivíduo que apresentou um hematoma menor no local do implante do OPTIMIZER IPG e foi mantido no hospital durante a noite para observação após o implante do dispositivo. O hematoma foi resolvido sem tratamento e não houve mais complicações neste 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 EAS relacionada ao dispositivo OPTIMIZER nos indivíduos com dispositivo de 2 derivações.

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 em ***Tabela 11***, a taxa de complicações no estudo FIX-HF-5C2 foi nominalmente mais baixa do que a observada no estudo anterior, embora não seja 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 endpoint primário de segurança do estudo FIX-HF-5C2 foi atendido e que a entrega de CCM através de um dispositivo de 2 derivações é tão segura quanto a administração de terapia de CCM através de um dispositivo de 3 derivações. Esses resultados podem, em parte, ser devidos a uma redução no número de derivações implantadas com o dispositivo de 2 derivações, bem como à redução no volume total de derivações introduzidas na vasculatura venosa.

Tabela 11: Segurança: População ITT (intenção de tratar)

		FIX-HF-5C2	FIX-HF-5C	
Variável		**OPTIMIZER de 2 derivações**	**OPTIMIZER de 3 derivações**	**Valor-p[1]**
Segurança primária				
Complicação relacionada ao dispositivo OPTIMIZER ou ao procedimento a 24 semanas	n(%)	1 (1,7%)	7 (10,3%)	0,0660
	[IC de 95%]	(0,0%, 8,9%)	(4,2%, 20,1%)	
Segurança secundária				
EAS PVC ou VT	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
PVC	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
VT	n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

[1]Comparado ao Grupo FIX-HF-5C2 OPTIMIZER através do teste exato de Fisher.
* Os valores são número e porcentagem de indivíduos. Os indivíduos são contados apenas uma vez em cada categoria.

3.8 Eventos adversos

Todo o centro relatou eventos adversos não sérios e julgou eventos adversos sérios desde a data de início do estudo até 24 semanas; estão tabulados em ***Tabela 12*** e na ***Tabela 13*** na população ITT. É fornecido o número total de eventos e o número e a porcentagem de indivíduos com pelo menos um evento do tipo listado. 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 menos porcentagem de indivíduos que apresentaram um mau funcionamento grave do Sistema OPTIMIZER no estudo FIX-HF-5C2 do que no estudo anterior (p=0,03).

Tabela 12: Eventos Adversos Sérios Adjudicados, Dia 0-168: População ITT (intenção de tratar)

	OPTIMIZER FIX-HF-5C2		OPTIMIZER FIX-HF-5C			Controle FIX-HF-5C		
Variável	**Nº de eventos**	**Indivíduos[2]**	**Nº de eventos**	**Indivíduos**	**Valor-p[1]**	**Nº de eventos**	**Indivíduos**	**Valor-p[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%)	
Médico geral	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%)	
Cardiopulmonar geral	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%)	
Hemorragia	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%)	
Mau funcionamento do sistema ICD 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 sistema OPTIMIZER	0	0 (0,0%)	6	6 (8,1%)	0,033		-	

	OPTIMIZER FIX-HF-5C2		OPTIMIZER FIX-HF-5C			Controle FIX-HF-5C		
Variável	**Nº de eventos**	**Indivíduos[2]**	**Nº de eventos**	**Indivíduos**	**Valor-p[1]**	**Nº de eventos**	**Indivíduos**	**Valor-p[1]**
		(0,0%, 6,0%)		(3,0%, 16,8%)				

Nome do programa: AE.sas
[1]Comparado ao Grupo FIX-HF-5C2 OPTIMIZER através do teste exato de Fisher.
[2]Numero e porcentagem de indivíduos. Os indivíduos são contados apenas uma vez em cada categoria.

Tabela 13: Eventos Adversos Não Sérios, Dia 0-168: População ITT (intenção de tratar)

	OPTIMIZER FIX-HF-5C2		OPTIMIZER FIX-HF-5C			Controle FIX-HF-5C		
Variável	**Nº de eventos**	**Indivíduos[2]**	**Nº de eventos**	**Indivíduos**	**Valor -p[1]**	**Nº de eventos**	**Indivíduos**	**Valor-p[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%)	
Médico geral	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%)	
Cardiopulmonar geral	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%)	
Hemorragia	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%)	

	OPTIMIZER FIX-HF-5C2		OPTIMIZER FIX-HF-5C			Controle FIX-HF-5C		
Variável	**Nº de eventos**	**Indivíduos[2]**	**Nº de eventos**	**Indivíduos**	**Valor -p[1]**	**Nº de eventos**	**Indivíduos**	**Valor-p[1]**
Mau funcionamento do sistema ICD 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 sistema 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 FIX-HF-5C2 OPTIMIZER através do teste exato de Fisher.
[2]Numero e porcentagem de indivíduos. Os indivíduos são contados apenas uma vez em cada categoria.

A incidência de eventos adversos não sérios 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 sérios no grupo OPTIMIZER para o estudo FIX-HF-5C. A taxa mais alta entre os indivíduos com OPTIMIZER no FIX-HF-5C2 e os indivíduos do grupo controle para o FIX-HF-5C pode ser atribuída a diferenças nos eventos médicos gerais e infecção localizada. Os eventos médicos gerais incluem uma ampla gama de 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 sérias estava relacionada ao dispositivo (IPG de bolso). O ponto importante é que a taxa de infecção localizada não foi alta no início e não foi significativamente diferente entre os indivíduos com OPTIMIZER no estudo FIX-HF-5C2 e os indivíduos com OPTIMIZER no estudo FIX-HF-5C.

4.0 Discussão

O estudo alcançou seu endpoint primário de eficácia com base na análise bayesiana apresentada, que foi apoiada por análises frequentistas. Com relação à segurança, não houve complicações relacionadas ao dispositivo e apenas 1 complicação relacionada ao procedimento (<2%). Isso foi significativamente menor do que a taxa observada no estudo do dispositivo de 3 derivações FIX-HF-5C. Não houve evidência de diferença entre os grupos de estudo em relação a eventos adversos ou a eventos adversos sérios julgados, embora o grupo OPTIMIZER do FIX-HF-5C2 parecesse ter uma taxa mais baixa de eventos sérios relacionados ao Sistema OPTIMIZER 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 derivações do OPTIMIZER Smart é pelo menos tão segura e eficaz quanto a configuração de 3 derivações do OPTIMIZER Smart aprovada pela FDA em P180036.

O pico de VO_2 melhorou mais nos pacientes com OPTIMIZER do presente estudo FIX-HF-5C2 do que no grupo de controle do estudo anterior FIX-HF-5C para análises estatísticas bayesianas e frequentistas.

5.0 Risco-benefício

Os benefícios da configuração de 2 derivações do OPTIMIZER Smart são uma melhoria no pico de VO_2, um status funcional aprimorado, conforme evidenciado por melhorias na classe funcional da NYHA e uma incidência reduzida de complicações de procedimento em comparação com a configuração de 3 derivações do OPTIMIZER Smart (Estudo FIX-HF-5C). Os riscos associados ao sistema OPTIMIZER Smart são semelhantes aos associados aos ICDs e marca-passos; que estão bem documentados na literatura. No estudo FIX-HF-5C2, os deslocamentos de eletrodos foram a principal complicação relatada. Não houve relatos de deslocamentos de eletrodos relatados no estudo FIX-HF-5C2. Assim, fica claro que os possíveis benefícios da configuração de 2 derivações 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 derivações do sistema OPTIMIZER Smart é segura e eficaz 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 pelo pico aprimorado de VO_2, é aprimorada pela terapia de CCM fornecida pela configuração de 2 derivações do sistema OPTIMIZER Smart.
3. A entrega da terapia de CCM com o sistema de 2 derivações é clinicamente eficaz e a mesma com a entrega com o dispositivo de 3 derivações.
4. As taxas de complicação são mais baixas com o dispositivo de 2 derivações, possivelmente devido à redução no número de derivações implantadas.
5. O perfil de eventos adversos sérios para o dispositivo de 2 derivações não é significativamente diferente daquele do dispositivo de 3 derivações.

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 de registro de CCM

Abstrato

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 as 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 atual estudo prospectivo de registro (CCM-REG) teve como objetivo avaliar o impacto a longo prazo de CCM nas hospitalizações e na mortalidade na experiência do mundo real nessa mesma população.

MÉTODOS E RESULTADOS:
Um total de 140 pacientes com 25% FEVE ≤ 45% recebendo terapia CCM (CCM-REG25-45) para indicações clínicas foram incluídos. As hospitalizações por complicações cardiovasculares e de IC, o Questionário de Qualidade de Vida com Insuficiência Cardíaca de Minnesota (MLHFQ) e a classe da NYHA foram avaliadas em 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 uma quantidade semelhante no CCM-REG35-45 (P <0,0001) e CCM-REG25-34. O MLHFQ e a classe NYHA melhoraram nas três coortes, com melhorias progressivas 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 o previsto no CCM-REG35-45 (88,0% vs. 74,7%, P = 0,046).

CONCLUSÃO:
Na experiência do mundo real, CCM produz resultados semelhantes aos de estudos anteriores em indivíduos 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 melhoradas. A mortalidade geral foi comparável à prevista pelo SHFM, mas foi menor do que o previsto em pacientes com 35% FEVE ≤ 45%.

PALAVRAS-CHAVE:
Hospitalizações; Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (Questionário de Qualidade de Vida com Insuficiência Cardíaca de Minnesota); Sobrevivência

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