

HERNANI PINTO DE LEMOS JÚNIOR

**REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS
SOBRE TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA: USO DO
MARCAPASSO MULTISSÍTIO**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo - Escola Paulista de Medicina
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências

**São Paulo
2006**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

HERNANI PINTO DE LEMOS JÚNIOR

**REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS
SOBRE TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA: USO DO
MARCAPASSO MULTISSÍTIO**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo - Escola Paulista de Medicina
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências

Orientador: Prof Dr Álvaro Nagib Atallah

**São Paulo
2006**

Lemos Júnior, Hernani Pinto de

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados sobre terapia de ressincronização cardíaca: uso do marcapasso multissítio / Hernani Pinto de Lemos Júnior.—São Paulo, 2006
xiii, 87 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica.

Título em Inglês: Systematic review of randomized controlled trials on cardiac resynchronization therapy: use of the multisite pacing.

1. Insuficiência cardíaca congestiva / terapia. 2. Insuficiência cardíaca congestiva/complicações.
3. insuficiência cardíaca congestiva / mortalidade. 4. Marcapasso cardíaco artificial / utilização

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**DISCIPLINA DE MEDICINA DE URGÊNCIA E
MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
INTERNA E TERAPÊUTICA**

Chefe do Departamento: Professora Dra Emília Inoue Sato

Coordenador do Programa de Pós-graduação: Professor Dr Álvaro Nagib Atallah

HERNANI PINTO DE LEMOS JÚNIOR

**REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SOBRE
TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA: USO DO MARCAPASSO
MULTISSÍTIO**

PRESIDENTE DA BANCA:

Professor Doutor Álvaro Nagib Atallah

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor Milton Arruda Martins

Professor Doutor Bráulio Luna Filho

Professor Doutor Mauro César Dinato

Professor Doutor Silvio Carlos Moraes Santos

SUPLENTE

Doutora Ana Maria Soares Menezes

Professor Doutor Humberto Saconato

Aprovada em: 28/08/2006.

Dedicatória

A minha família que muito colaborou na compreensão da minha freqüente ausência.

Aos meus pacientes que com suas doenças motivam-me ao estudo e pesquisa.

A todos que me incentivaram a pesquisa

Ao Professor Dr João Canali Correa Filho [Universidade Sul Fluminense – Instituto Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro (In Memoriam) que foi o responsável pelo meu interêsse na pesquisa médica.

Agradecimentos

Aos funcionários do Centro Cochrane do Brasil que muito colaboraram na elaboração do trabalho.

Ao Professor Doutor Álvaro Nagib Atallah que, além de informações científicas, deu-nos visão ímpar, real e futurista da Medicina.

A todos os docentes do Centro Cochrane do Brasil e da Universidade Federal de São Paulo, que ampliaram nossos horizontes, mostrando novos caminhos na pesquisa científica.

À Escola Paulista de Medicina, que abriga o Centro Cochrane do Brasil, e fez-nos parte integrante do seu imenso potencial.

Epígrafe

“Os grandes homens não respeitam a autoridade de seus predecessores e por isto conseguem corrigir erros e ter novas idéias. Toda a ciência experimental tem de ser impessoal”.

Claude Bernard (1813 – 1878).

“Não existem questões esgotadas senão homens esgotados nas questões.”

Cajal (1852 – 1934).

“A glória e o mérito de alguns homens é escrever bem, e de outros, é não escrever”.

Jean de la Bruyère (1645-1696).

Sumário

DEDICATÓRIA	V
AGRADECIMENTOS.....	VI
EPÍGRAFE	VII
SUMÁRIO	VIII
LISTA DE QUADROS.....	IX
LISTA DE FIGURAS.....	X
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	XII
RESUMO.....	XIII
1 INTRODUÇÃO	1
1.2 PERGUNTA.....	6
1.3 OBJETIVO	6
1.4 HIPÓTESES	6
2 REVISÃO DA LITERATURA	7
3 MÉTODOS	14
3.1 DESENHO DO ESTUDO	14
3.2 LOCAL	14
3.3 AMOSTRA	14
3.3.1 Critérios para considerar estudos para esta revisão.....	14
3.3.2 Critérios de exclusão	14
3.4 AMOSTRAGEM.....	15
3.4.1 Estratégia de busca.....	15
3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	16
3.6 COLETA DE DADOS	17
3.7 ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	17
3.8 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS:-	19
4 RESULTADOS.....	21
5 DISCUSSÃO	57
6 CONCLUSÕES	60
7 ANEXOS	61
8 REFERÊNCIAS.....	65
ABSTRACT.....	72
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	73

Lista de quadros

Quadro 1 - Proporção de pacientes portadores de insuficiência cardíaca com doença de artéria coronária (New England Journal of Medicine).	3
Quadro 2 – Fonte DATASUS ³	4
Quadro 3 – Fonte: DATASUS ³	4
Quadro 4 – Fonte: DATASUS ³	5
Quadro 5 – Fonte: DATASUS ³	5
Quadro 6 - Os critérios de inclusão para esta revisão sistemática encontraram nove estudos:.....	19
Quadro 7 - Comparações e desfechos realizados.....	22
Quadro 8 – Resumo dos desfechos com principais resultados das metanálises	56

Lista de figuras

Figura 1 - Sistema Elétrico do Coração	9
Figura 2 - Desenho demonstrativo da discinesia eletromecânica cardíaca e sua repercussão no alargamento do QRS	10
Figura 3 -Combinações possíveis dos pontos de estimulação do marcapasso multissítio.....	12
Figura 4 – Marcapasso multissítio com estimulação atrial direita e biventricular.....	13
Figura 5 - Gráfico representativo da Mortalidade por todas as causas.– Comparação 1 (MPMS vs Farmacológico).....	24
Figura 6 – Gráfico representativo da Mortalidade por todas as causas – Comparação 2 (MPMS + D vs Farmacológico).....	25
Figura 7 – Gráfico representativo da Mortalidade por todas as causas – Comparação 4 (MPMS + D vs D).....	26
Figura 8 – Gráfico representativo da Mortalidade por todas as causas – Comparação do MPMS com qualquer grupo controle.	27
Figura 9 – Gráfico representativo da Mortalidade por falência cardíaca – Comparação 1 (MPMS vs Farmacológico).....	28
Figura 10 – Gráfico representativo da Mortalidade por falência cardíaca – Comparação 2 (MPMS + D vs Farmacológico).....	29
Figura 11 – Gráfico representativo da Mortalidade por falência cardíaca – Comparação do MPMS com qualquer grupo controle	30
Figura 12 – Gráfico representativo da Mortalidade por morte súbita – Comparação 2 (MPMS + D vs Farmacológico).....	31
Figura 13 – Gráfico representativo da Mortalidade por morte súbita – Comparação 4 (MPMS + D vs Farmacológico).....	32
Figura 14 – Gráfico representativo da Mortalidade por morte súbita – Comparação do MPMS com qualquer grupo controle.	33
Figura 15 – Gráfico representativo da hospitalização por falência cardíaca – Comparação 01 (MPMS vs Farmacológico).....	34
Figura 16 – Gráfico representativo da hospitalização por falência cardíaca – Comparação 04 (MPMS + D vs D).....	35
Figura 17 – Gráfico representativo da hospitalização por falência – Comparação 05 (MPMS vs MPUV)	36
Figura 18 – Gráfico representativo da hospitalização por falência cardíaca – Comparação do MPMS vs qualquer grupo controle.....	37
Figura 19 – Gráfico representativo do teste da distância percorrida em 6 minutos – Comparação 01 (MPMS vs Farmacológico).....	38
Figura 20– Gráfico representativo do teste da distância percorrida em 6 minutos – Comparação 02 (MPMS + D vs Farmacológico).....	39
Figura 21 – Gráfico representativo do teste da distância percorrida em 6 minutos – Comparação 03 (MPMS vs MPMS + D).....	40
Figura 22 – Gráfico representativo do teste da distância percorrida em 6 minutos – Comparação 04 (MPMS + D vs D).....	41

Figura 23 – Gráfico representativo do teste da distância percorrida em 6 minutos – Comparação 05 (MPMS vs MPUV).....	42
Figura 24 – Gráfico representativo do teste da distância percorrida em 6 minutos – Comparação do MPMS vs qualquer grupo controle.....	43
Figura 25 – Gráfico representativo da melhora da classe funcional (NYHA) – Comparação 01 (MPMS vs Farmacológico).....	44
Figura 26 – Gráfico representativo da melhora da classe funcional – Comparação 02 (MPMS + D vs farmacológico)	45
Figura 27 – Gráfico representativo da melhora da classe funcional – Comparação 03 (MPMS + D vs farmacológico)	46
Figura 28 – Gráfico representativo da melhora da classe funcional – Comparação 04 (MPMS + D vs D)	47
Figura 29 – Gráfico representativo da melhora da classe funcional – Comparação do MPMS vs qualquer grupo controle.	48
Figura 30 – Gráfico representativo da qualidade de vida – Comparação 01 (MPMS vs farmacológico)	49
Figura 31 – Gráfico representativo da qualidade de vida – Comparação 02 (MPMS + D vs farmacológico).	50
Figura 32 – Gráfico representativo da qualidade de vida – Comparação 03 (MPMS vs MPMS + D).....	51
Figura 33 – Gráfico representativo da qualidade de vida – Comparação 04 (MPMS + D vs D).	52
Figura 34 – Gráfico representativo da qualidade de vida – Comparação 05 (MPMS vs MPUV).....	53
Figura 35 – Gráfico representativo da qualidade de vida – Comparação do MPMS vs qualquer grupo controle.	54
Figura 36 - Gráfico representativo da heterogeneidade estatística ($I^2= 60.1\%$) demonstrada no <i>Funnel Plot</i> relativo a figura 35. Os dois estudos fora do funil foram identificados: Higgins ⁴⁸ e Aurichio ⁴⁷ (ambos incluíram pacientes em classe funcional II)	54
Figura 37 – Gráfico representativo do desfecho qualidade de vida sem o estudo de Higgins ⁴⁸ e Aurichio ⁴⁷	55
Figura 38 - Gráfico representativo do Funnel Plot relativo a figura 37 - Homogeneidade estatística ($I^2= 44.2\%$) após a retirada do estudo de Higgins ⁴⁸ e Aurichio ⁴⁶	55

Lista de abreviaturas e símbolos

IC	Insuficiência Cardíaca
NYHA	New York Heart Association
Fej	Fração de Ejeção
DAC	Doença Arterial Coronária
HA	Hipertensão Arterial
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
QRS	Complexo QRS do eletrocardiograma
IC	Intervalo de Confiança
MPMS	Marcapasso multissítio
MPUV	Marcapasso univentricular
TRC	Terapia de ressincronização cardíaca
FC	Função Cardíaca
COM	Consumo de oxigênio miocárdico
ECR	Ensaio clínico randomizado
RS	Revisão sistemática
D	Desfibrilador
NNT	Número necessário para tratar
OR	Odds ratio
RR	Risco relativo
DR	Diferença de risco
RA	Risco absoluto

RESUMO

Objetivos: determinar em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva a eficácia da terapia de ressincronização cardíaca.

Métodos:- Desenho do estudo: Revisão Sistemática; estratégia de busca: a) on line: LILACS, MEDLINE, Cochrane Library, Embase; b) busca manual; c) comunicação pessoal; d) Contato com indústria farmacêutica. Critérios de seleção: a) Tipos de estudos: todos estudos controlados e randomizados elegíveis; b) Tipos de participantes: pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e com fração de ejeção ventricular com fração de ejeção igual ou menor que 40% em tratamento farmacológico; c) Intervenção: terapia de ressincronização cardíaca através do marca-passo multisítio com e sem desfibrilador comparado com tratamento farmacológico otimizado ou marca-passo univentricular; d) Desfechos: mortalidade, hospitalização por insuficiência cardíaca, teste de distância percorrida em seis minutos, classe funcional (*New York Heart Association-NYHA-class*,) e qualidade de vida. Coleta de dados e análises: dois revisores inspecionaram as referências encontradas independentemente pela estratégia de busca, e aplicaram os critérios de inclusão nos estudos selecionados usando os critérios de qualidade metodológica descritos no Cochrane Handbook. A escala de Jadad também foi usada

Resultados: em nove estudos clínicos randomizados, com 3651 pacientes, com NYHA CLASS II, III ou IV, todos com intervalo QRS prolongado, a terapia de resincronização cardíaca melhorou a média do teste da distância percorrida em seis minutos (IC= 11.65, 35.15), a qualidade de vida (IC= -12.36, -7.39), reduziu o risco absoluto em 20% na classe funcional (IC= 1.45, 3.82, NNT= 5); diminuiu as hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC= 0.40, 0.90, NNT= 11, Diferença de risco= 9%), e a mortalidade por quaisquer causas (IC= 0.45, 0.92, NNT= 17, Diferença de risco= 6%); não foram observadas diferenças significativas entre as proporções de mortes por insuficiência cardíaca progressiva (IC= 0,56, 1.04).

Conclusões: O marcapasso multissítio oferece uma melhora funcional e hemodinâmica reduzindo a morbidade. A mortalidade de causas gerais não específicas foi menor no grupo com marcapasso multissítio, sem interferir na mortalidade de origem cardíaca. O tempo reduzido da maioria dos estudos torna difícil assegurar a segurança e a eficácia da terapia de ressincronização cardíaca.

1 INTRODUÇÃO

Fundamentos:

Quando estabelecida, a insuficiência cardíaca implica em limitações físicas sucessivas que alteram substancialmente a qualidade de vida dos pacientes, progredindo para morbidade e mortalidade significativas. Em 2001 houve cerca de um milhão de hospitalizações nos Estados Unidos e muitos bilhões de dólares em custos diretos e indiretos ¹. Insuficiência cardíaca congestiva é uma das doenças com o mais rápido crescimento na América do Norte: a prevalência na comunidade é estimada em 0.4% a 2.4% em adultos ^{1,2}, com incidência aproximada de 10 casos por 1000 pessoas acima de 65 anos de idade ¹. Na página de entrada eletrônica do DATASUS ³ há dados da mortalidade em 2003, em 100.000 habitantes, na faixa etária 65 anos ou mais, relativos a doenças do aparelho circulatório, sem referência à insuficiência cardíaca, mas referindo-se ao infarto do miocárdio (35,9%) e ao acidente vascular cerebral (51%). Com relação à morbidade na faixa etária 65 anos ou mais, dados mais recentes de 2005 mostram uma taxa de hospitalizações de 29,9% devidas a doenças do aparelho cardiovascular (também sem menção direta de insuficiência cardíaca), ganhando das neoplasias (7,5%), e perdendo somente para o item gravidez, parto e puerpério (64,9%), na faixa etária de 15 a 19 anos. Na I Diretriz latino-americana para avaliação e conduta na insuficiência cardíaca descompensada, disponível na página de entrada eletrônica da Associação Brasileira de Cardiologia, encontramos dados específicos sobre pacientes com insuficiência cardíaca, internados em hospitais públicos brasileiros do sistema único de saúde. Nestes, encontramos no ano de 2002 368.783 internações com 25.639 óbitos (6,95%), custo hospitalar de 195,8 milhões. Apesar de muitos avanços em diagnóstico e terapia nas duas décadas passadas, insuficiência cardíaca tem prognóstico sombrio: 30% a 50% de mortalidade em um ano. ^{1,4}

Na insuficiência cardíaca usa-se a classificação da Associação Cardiológica de Nova York [*New York Heart Association (NYHA)*] de acordo com seu estado funcional: Classe I: pacientes sem limitações de atividade física; classe II: pacientes que desenvolvem fadiga, palpitações, dispnéia ou desconforto torácico durante atividade física comum; classe III: pacientes confortáveis em repouso, mas que

desenvolvem sintomas a menor atividade física; classe IV: pacientes que em repouso têm dispnéia. O *American College of Cardiology* fez recentemente uma nova classificação em estágios A, B, C e D. Nesta revisão sistemática será utilizada somente a classificação anterior em virtude dos estudos incluídos e referenciais ainda não utilizarem esta nova classificação.

Para reduzir mortalidade por insuficiência cardíaca (IC), as atenções são direcionadas para dois caminhos em que a morte ocorre: morte cardíaca súbita (falência elétrica) e falência cardíaca progressiva (falência mecânica)⁵. Pacientes das classes funcionais II e III têm mais morte súbita e os da classe IV têm mais falência cardíaca progressiva⁶. É importante enfatizar que os tratamentos que melhoram desfechos funcionais intermediários (sintomas, qualidade de vida, fração de ejeção e outras medidas hemodinâmicas) não diminuem o índice de mortalidade⁷. Assim, é essencial que novas terapias em pacientes com insuficiência cardíaca sejam avaliadas por seu impacto em desfechos clinicamente importantes, como morte e hospitalização.

Insuficiência cardíaca é síndrome clínica caracterizada por sinais e sintomas específicos e, muitas vezes, acompanhada por redução da fração de ejeção⁸. Atualmente, a doença coronária é a causa mais comum de insuficiência cardíaca e não a hipertensão arterial ou distúrbios valvulares, causas mais frequentes em décadas passadas. Em treze estudos multicêntricos citados no *New England Journal of Medicine* durante os últimos dez anos, com 20.000 pacientes envolvidos, doença da artéria coronária foi constatada em 68% dos pacientes (Quadro 1)⁹. Identificação de fatores de risco modificáveis leva ao desenvolvimento de opções de tratamento para insuficiência cardíaca incluindo o não farmacológico, o farmacológico básico e a terapia elétrica correntemente recomendada em consensos para cuidados em pacientes com IC^{8,10,11}.


Muitos fatores de risco têm sido estabelecidos para insuficiência cardíaca. Bem validados como fatores de risco para mortalidade a curto e longo prazo incluem-se fatores demográficos (idade e sexo masculino)¹²; diferenças raciais (pacientes negros têm maior taxa de mortalidade que pacientes brancos)^{13,14}, co-morbidades (diabetes melito¹⁵, anemia¹⁶ e diminuição da função renal¹⁷), assim como dados do exame físico (ausculta da terceira bulha e pressão venosa jugular elevada)¹⁸. Valores bioquímicos preditivos de mortalidade incluem diminuição do sódio sérico¹⁹, elevação da aldosterona, angiotensina II, hormônio antidiurético²⁰, peptídeo natriurético cerebral

²¹ e outros neurohormônios ²². Outros fatores de risco têm sido explorados: genéticos, marcadores ecocardiográficos ²³ e achados eletrofisiológicos.-

Segundo dados do DATASUS ³, o número de implantes de marcapassos no Brasil aumentou, em sete anos (1995-2002), de 10.421 para 18.406 (Quadro 2).

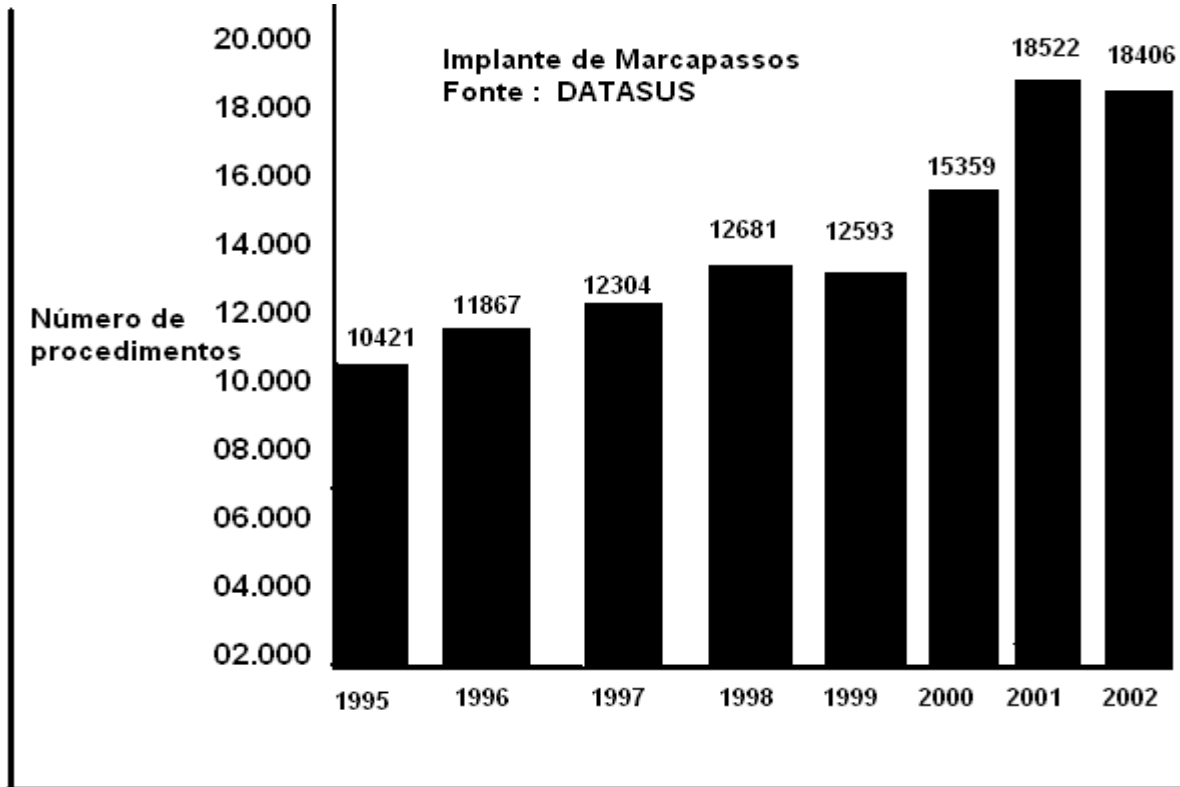
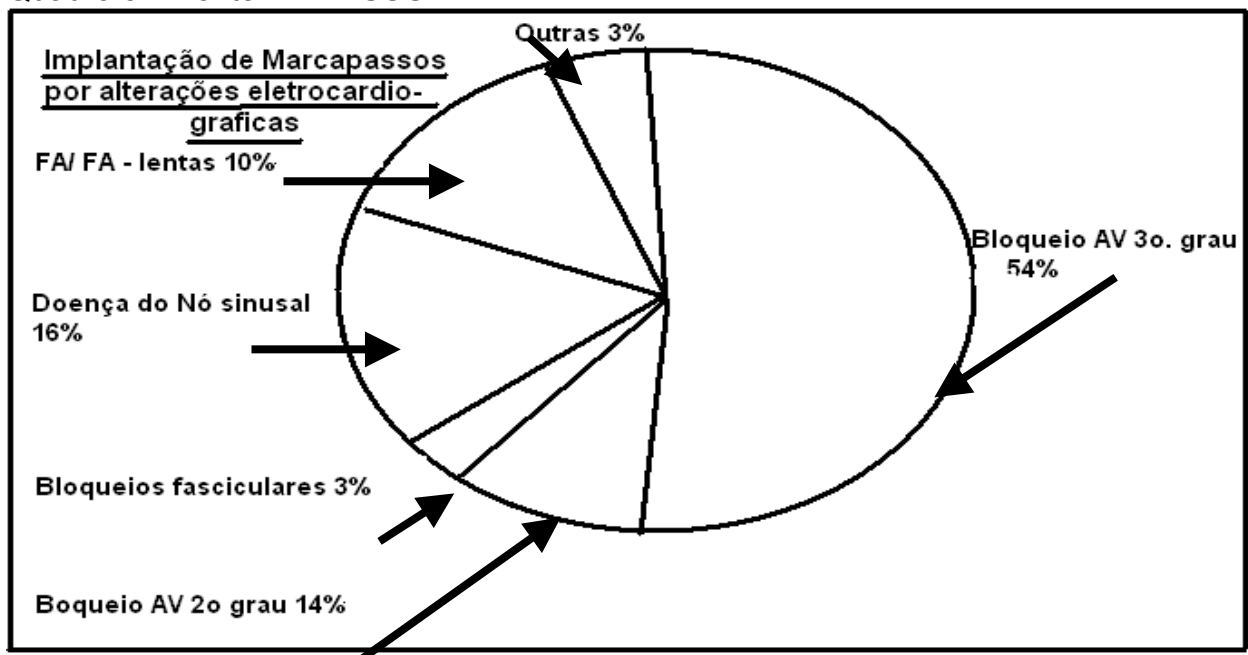
O número de implantes de marcapassos foi bem maior que o crescimento populacional do país, daí poder-se inferir provável aumento na qualidade de diagnósticos nos setores primários de saúde, possibilitando indicação precoce para implantação de marcapassos convencionais que corrigem distúrbios do ritmo, o débito cardíaco e aumentam o fluxo sanguíneo sistêmico. Nestes implantes de marcapassos, as alterações eletrocardiográficas são várias, com predomínio do bloqueio AV de 3º. Grau (54%), seguidos por doença do nó sinusal (16%) e bloqueio AV de 2º. Grau (14%) ³ (Quadro 3).

Quadro 1 - Proporção de pacientes portadores de insuficiência cardíaca com doença de artéria coronária (New England Journal of Medicine).

	Estudos	Ano	N	DAC	
	32% Sem insuficiência coronariana	VHEFT-1	1986	642	282
68% Com insuficiência coronariana	CONSENSUS	1987	253	146	
	Milrinone	1989	230	115	
	PROMISE	1991	1088	590	
	SOLVD-T	1991	2569	1828	
	VHEFT-2	1991	804	427	
	SOLVD-P	1992	4228	3518	
	RADIANCE	1993	178	107	
	Vesarinone	1993	477	249	
	CHF-STAT	1995	674	481	
	CARVEDILOL	1996	1094	521	
	PRAISE	1996	1153	732	
	DIG	1997	6800	4793	
	TOTAL			20190	13789

- DAC= doença arterial coronária – N = número de participantes

As cardiopatias referidas mais freqüentes para implantação do marcapasso foram Doença de Chagas e Distúrbios do Sistema de Condução (23% cada) ³ (Quadro 4).

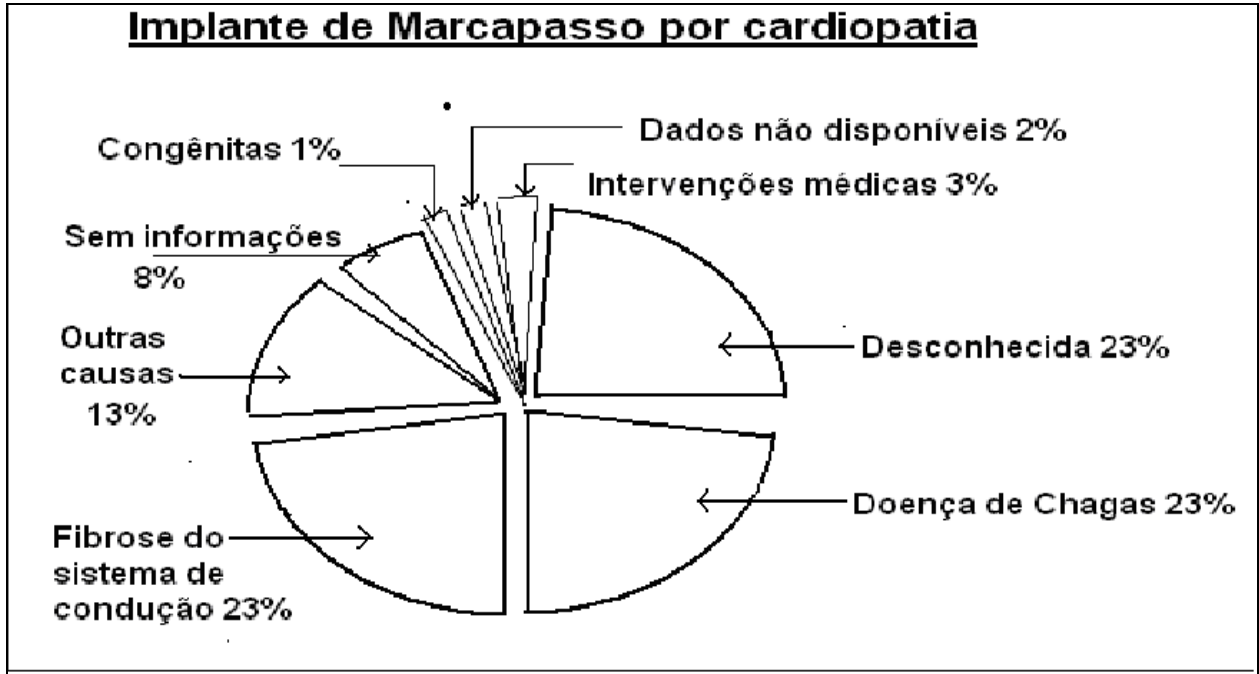
Quadro 2 – Fonte DATASUS³.Quadro 3 – Fonte: DATASUS³.

FA/FA= fibrilação e flutter atrial – Bloqueio AV= Bloqueio átrio-ventricular

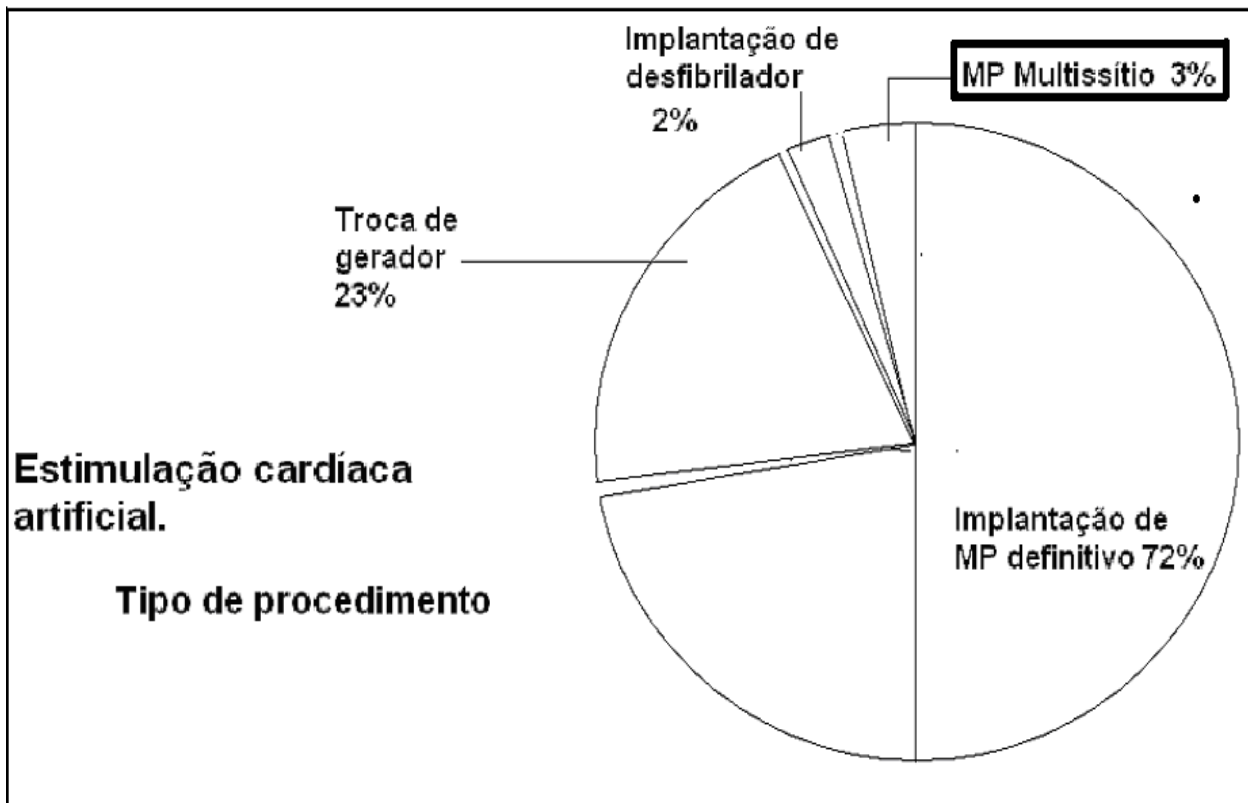
Todavia, apesar de estatísticas recentes mostrarem grande aumento de implantação de marcapassos, há uma estatística mostrando que o marcapasso multissítio corresponde a 3% de todos os procedimentos³ (Quadro 5), ainda que haja prevalência significativa da insuficiência cardíaca com morbidade e mortalidade alta.

Cabe-nos, diante destes fatos, verificar através de uma revisão sistemática da literatura, o uso do marcapasso multissítio na morbidade e mortalidade da insuficiência cardíaca.

Quadro 4 – Fonte: DATASUS³.



Quadro 5 – Fonte: DATASUS³.



MP = marcapasso

1.2 Pergunta

Em adultos com insuficiência cardíaca, a terapia de ressincronização cardíaca através da implantação de marcapasso multissítio é mais efetiva do que o uso de medicamentos isolados ou do marcapasso univentricular?

1.3 Objetivo

Verificar se a implantação do marcapasso multissítio no paciente com insuficiência cardíaca influi na taxa de morbidade e mortalidade.

1.4 Hipóteses

H1- No tratamento da insuficiência cardíaca, o uso do marcapasso multissítio diminui a mortalidade, quando comparado com o uso isolado de medicamentos;

H2- No tratamento da insuficiência cardíaca, o uso do marcapasso multissítio diminui a mortalidade, quando comparado com o uso do marcapasso univentricular.

H3- No tratamento da insuficiência cardíaca, o uso do marcapasso multissítio diminui a mortalidade, quando comparado ao marcapasso multissítio acoplado ao cardiodesfibrilador ou ao cardiodesfibrilador isolado.

2 REVISÃO DA LITERATURA

As terapias correntes para insuficiência cardíaca incorporam um número de estratégias para melhorar a qualidade de vida, melhorar a tolerância ao exercício e reduzir morbidade e mortalidade. Nas duas décadas passadas, avanços no manejo da insuficiência cardíaca têm surgido de ensaios clínicos randomizados com medicamentos, tratamentos não farmacológicos, procedimentos eletrofisiológicos e atos operatórios, incluindo transplante cardíaco.

Modificações do estilo de vida são importantes para controle de insuficiência cardíaca em pacientes sintomáticos. A importância da proibição do uso de antiinflamatórios não esteróides tem sido enfatizada em numerosos estudos onde o uso destas drogas tem sido associado ao aumento de duas a quatro vezes das hospitalizações por falência cardíaca^{34,35}. Ausência de restrição de sódio tem sido responsável por 22% de hospitalizações por insuficiência cardíaca, ressaltando a importância da modificação dietética para estes pacientes³⁵. Finalmente, intervenções nos fatores de risco relacionados com doença das artérias coronárias (dislipidemia, tabagismo, hiperglicemia) são importantes na prevenção secundária da isquemia miocárdica em pacientes com IC.

O medicamento digital é a droga mais antiga na terapêutica da insuficiência cardíaca, ainda em uso atualmente, reduz a taxa de hospitalizações, mas sem impacto significativo na mortalidade³³. Redução da pré e pós-carga com a combinação de dinitrato de isosorbida e hidralazina foi uma das primeiras combinações farmacológicas testadas e usadas para tratar insuficiência cardíaca: obteve redução do risco relativo de mortalidade em aproximadamente um terço comparado com placebo^{24,25}. Posteriormente foi provado ser o enalapril (inibidor da enzima conversora de angiotensina - IECA) mais efetivo que a combinação de hidralazina com dinitrato de isosorbida (que ainda é utilizada nos casos de intolerância aos inibidores da ECA ou insuficiência renal)⁸. Os IECA foram a primeira medicação a mostrar redução da mortalidade em casos avançados de IC (aqueles de classificação IV no NYHA) com redução de 40% do risco relativo para o grupo enalapril em seis meses²⁶. Desde então, trinta e três outros estudos placebo controlados com inibidores da ECA têm

confirmado substanciais benefícios (na ordem de 25% a 35% de redução da mortalidade e 27% a 33% de redução na taxa de hospitalização) em pacientes de todas as classes de insuficiência cardíaca (mesmo os pacientes assintomáticos com baixa fração de ejeção). IECA são agora a base do tratamento para disfunção ventricular sistólica, com ou sem sintomas²⁷.

β -bloqueadores são também efetivos no tratamento farmacológico da disfunção sistólica: uma metanálise com vinte e dois estudos controlados randomizados demonstrou redução de 35% do risco relativo da mortalidade, redução de 36% do risco relativo de hospitalização, melhora da classe funcional (NYHA) e qualidade de vida²⁸.

Bloqueadores dos receptores de angiotensina II reduziram o desfecho combinado de morbidade e mortalidade em 13% quando comparados ao placebo, e têm indicação como terapia primária para IC em pacientes intolerantes aos IECA, utilizados sozinhos ou com β -bloqueadores²⁹. Há redução de 27% em hospitalização quando adicionado ao IECA, sem alterar a mortalidade³⁰.

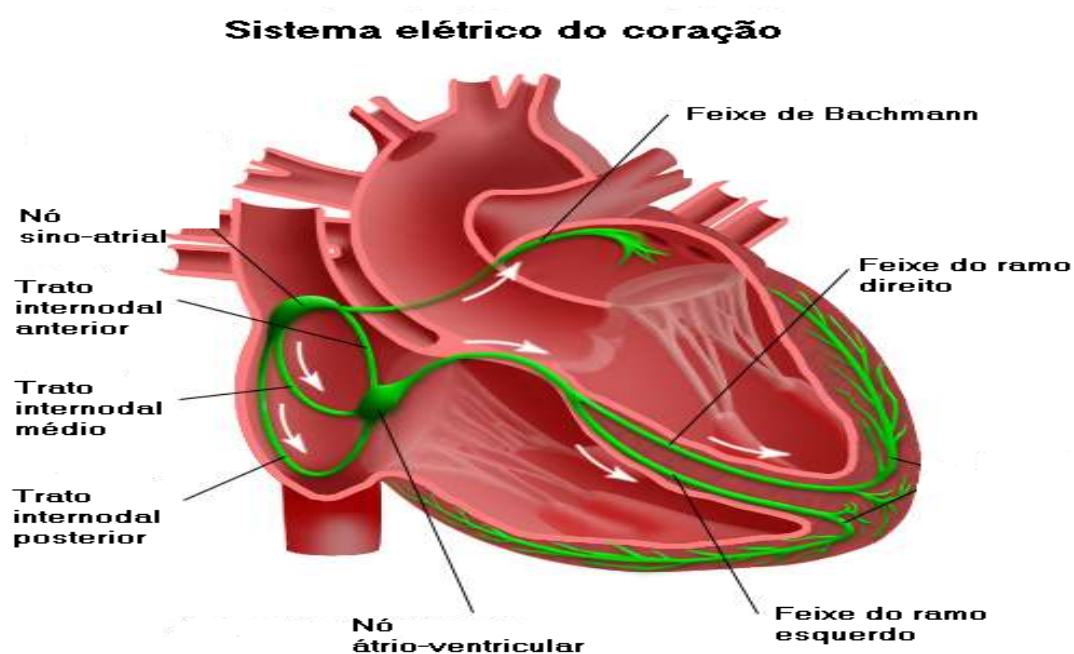
Antagonistas da aldosterona mostram redução de 15% a 30% do risco relativo de mortalidade para pacientes com NYHA classes III e IV e com uma fração de ejeção menor que 35%, ou pacientes com fração de ejeção menor que 40% e com infarto do miocárdio recente³². Estes benefícios são devidos à redução das taxas por morte cardíaca súbita. Além disso, estes agentes estão associados à redução de 27% a 35% do risco relativo de hospitalizações por falência cardíaca^{31,32}.

Há algumas intervenções cirúrgicas para insuficiência cardíaca que podem melhorar a sobrevivência: reparo ou substituição de válvulas cardíacas, revascularização do miocárdio isquêmico e o transplante cardíaco.

Mesmo com os melhores cuidados, usando combinações de tratamentos não farmacológico, farmacológico e ato operatório, a taxa de mortalidade permanece alta e a qualidade de vida é usualmente pobre em pacientes com IC. No Canadá, uma clínica especializada em tratamento de insuficiência cardíaca (*University of Alberta Heart Function Clinic, Edmonton, Canada*), em 1041 pacientes, de setembro de 1989 a julho de 2001, 86% usaram inibidor da ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina, 46% usaram β -bloqueador; 45%, a partir de 1999, usaram espironolactona- as taxas de mortalidade foram 27%, 43% e 74% em um, dois e cinco anos respectivamente³⁶.

Ao mesmo tempo em que estes avanços na terapia farmacológica aumentaram a sobrevida dos pacientes com IC, aumentou-se a prevalência da doença, ficando clara a necessidade de uma estratégia de tratamentos adicionais que possam melhorar a função cardíaca, diminuindo sintomas e hospitalizações e/ou aumentando sobrevivência. Assim, as escolhas foram direcionadas para as alterações eletromecânicas cardíacas que contribuem para redução do débito cardíaco e aumento do refluxo por distúrbios de condução elétrica comuns na falência cardíaca: arritmia atrial ou ventricular, condução atrioventricular alterada e distúrbios da condução inter e intraventricular. O marcapasso, além da tradicional correção das bradiarritmias acentuadas, pode ser usado em taquiarritmia resistente à terapia farmacológica, após ablação do nó atrioventricular, facilitando também o uso de drogas como digital, β -bloqueadores e amiodarona, todos bradicardizantes. A integridade das vias de despolarização que ativam a bomba mecânica muscular do coração é responsável pelo sincronismo necessário ao bom débito cardíaco (Figura 1). Em um coração normal, pequenas alterações neste sincronismo são superadas, na maioria das vezes, sem sintomas.

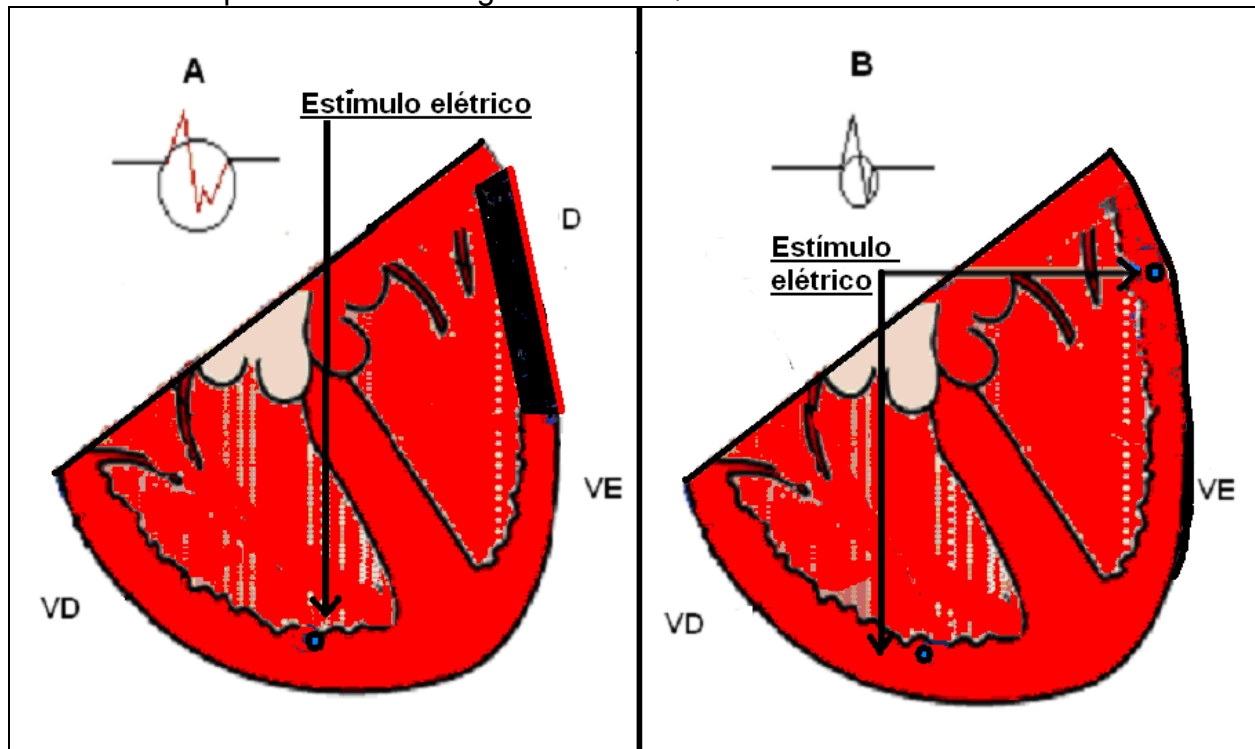
Figura 1 - Sistema Elétrico do Coração



Em um coração com insuficiência, a contração cardíaca dessincronizada, independente da terapia farmacológica, pode levar à piora dos sintomas e da sobrevida. A dessincronização pode ocorrer a nível atrial, atrioventricular, inter e intraventricular. A fibrilação atrial reduz o volume sistólico e, conseqüentemente, o

débito cardíaco; o bloqueio do fascículo de Bachmann impede a ativação precoce do átrio esquerdo, sobrepondo sua contração à do ventrículo esquerdo levando a alterações hemodinâmicas com arritmias atriais e piora do quadro de IC. A nível ventricular a duração do QRS é usada como marcador elétrico para ativação mecânica. Quando o músculo cardíaco com insuficiência contráctil é ativado pela despolarização do ventrículo direito (bloqueio completo de ramo esquerdo), há uma contração inicial do ventrículo direito com posterior contração do ventrículo esquerdo, gerando dessincronia contráctil, com perda efetiva do volume ejetado na sístole (Figura 3), dessincronia na fase de relaxamento diastólico e possibilidade de refluxo mitral.

Figura 2 - Desenho demonstrativo da discinesia eletromecânica cardíaca e sua repercussão no alargamento do QRS



EE= estímulo elétrico; D= discinesia; VD= ventrículo direito; VE= ventrículo esquerdo

A. Ventrículos com discinesia eletromecânica e alargamento do QRS

B. Ventrículos com estimulação biventricular e melhora do alargamento do QRS

A implantação de marcapasso unifocal no ventrículo direito pode mimetizar esta situação de bloqueio do ramo esquerdo, com demora na condução intraventricular associada a mudanças na função cardíaca, diminuição da contração ventricular, duração prolongada da regurgitação mitral e movimento anormal do septo ventricular. Há aumento no tempo da contração ventricular devido à demora na

ativação da parede livre do ventrículo esquerdo que, associados, causam alteração da sincronia contrátil e redução do rendimento cardíaco. Portanto, não somente por dano do sistema de condução cardíaco ou por insuficiência do miocárdio pode haver dessincronia, mas também iatrogenicamente, por implantação de marcapasso inadequado que não obedeça ao princípio eletrofisiológico de contração seqüencial atrioventricular e simultânea dos ventrículos direito e esquerdo.

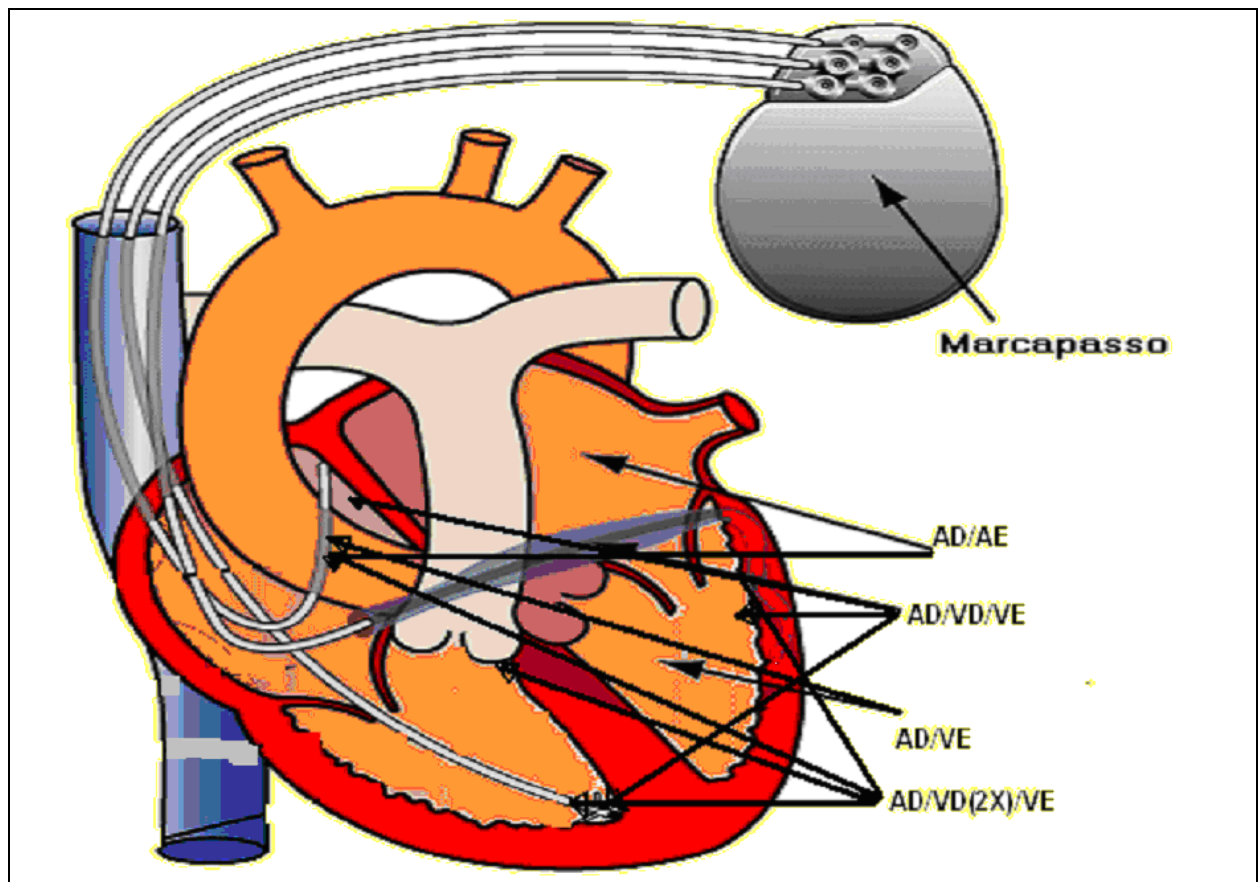
Assim, além do exemplo anterior (estímulo unifocal no ventrículo direito), existe marcapasso com estimulação atrial e ventricular não seqüencial, produzindo contração atrial na sístole ventricular que leva a importantes sintomas, independente do controle da frequência cardíaca.

Na Itália, no registro de pacientes com IC, o bloqueio de ramo esquerdo esteve presente em 25% dos pacientes e foi associado ao aumento do risco relativo de mortalidade por ano (IC: 1.41, 2.05) ³⁷. O alargamento do QRS (largura exata não definida) esteve presente em mais de 25% dos pacientes analisados em uma clínica especializada e foi associado ao aumento da mortalidade (IC= 1.22, 2.76) ³⁸. Num terceiro estudo, 33% dos pacientes com duração do QRS maior que 120 milissegundos tiveram a pior sobrevivência ³⁹. Diante destes fatos, concluiu-se que a dessincronia poderia ser evitada através da estimulação simultânea do coração com dois ou mais eletrodos, pelo marcapasso dito multissítio.

Tentativas originais, usando marcapasso dupla-câmara atrioventricular seqüencial para insuficiência cardíaca produziram melhorias fisiológicas em curto prazo ⁴⁰, mas estudos randomizados subseqüentes falharam na demonstração de benefício funcional ou de diminuição no índice de mortalidade ⁴¹.

Marca passo multissítio, ou tratamento de ressincronização cardíaca, envolve estímulo simultâneo nos átrios e ventrículos. A primeira tentativa em curto prazo, após cirurgia cardíaca, e subseqüentes estudos fisiológicos demonstraram melhora na função cardíaca com redução da pressão capilar pulmonar e do consumo de oxigênio miocárdico, quando comparado a dobutamina ^{42,43}. A estimulação multifocal pode ser no átrio direito, com ou sem estimulação do átrio esquerdo, bifocal no ventrículo direito, biventricular, trifocal (dois eletrodos no ventrículo direito e um no ventrículo esquerdo). Os locais a serem estimulados estão na dependência do sistema de condução afetado e das condições técnicas que propiciem acesso adequado ⁴⁴ (Figura 3).

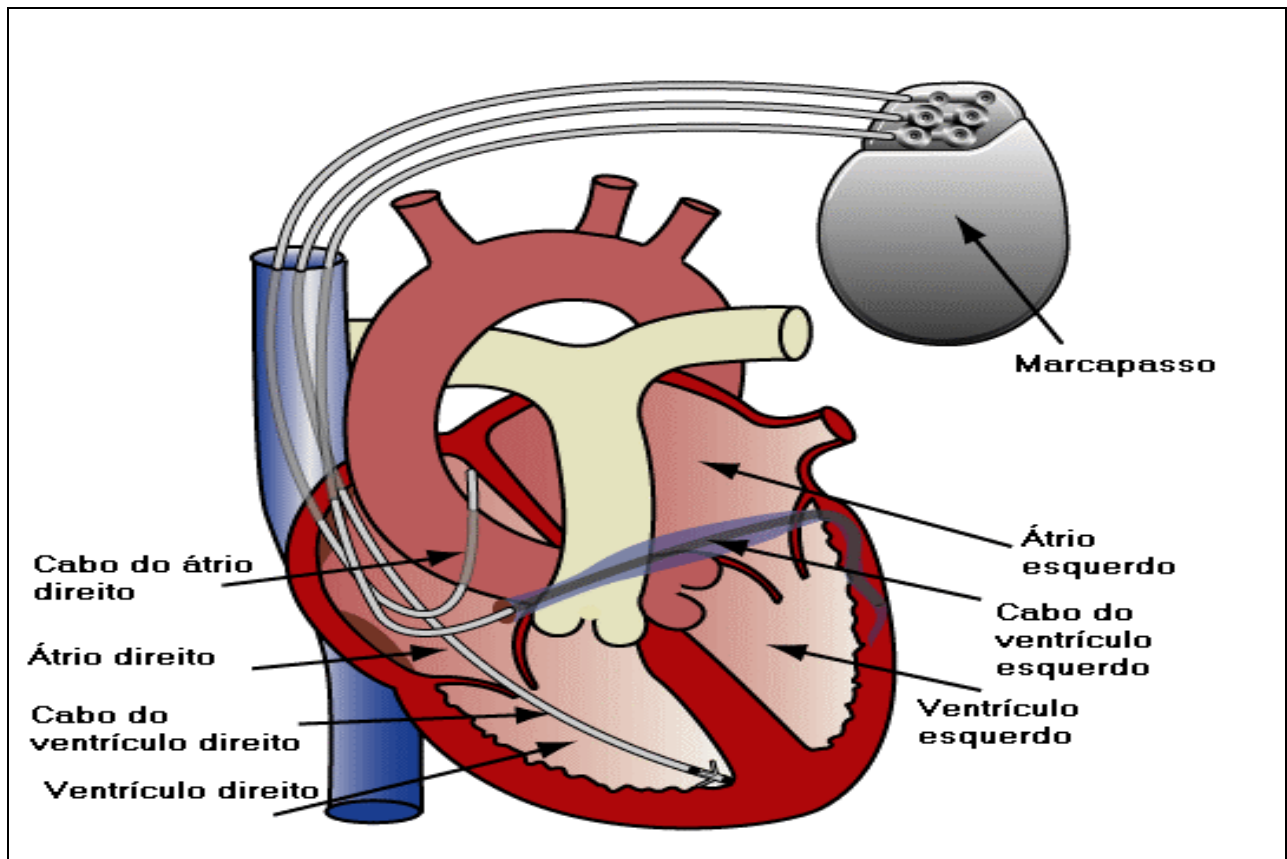
Figura 3 -Combinações possíveis dos pontos de estimulação do marcapasso multissítio



AD= Átrio direito; AE=átrio esquerdo; VD= ventrículo direito; VE=ventrículo esquerdo.

O que se entende desta revisão da literatura é que nas últimas décadas houve grande progresso no tratamento da insuficiência cardíaca com melhora significativa da morbidade e mortalidade, porém aumentando a prevalência da doença e suas conseqüências, principalmente nos estágios mais avançados, quando o avanço farmacológico não consegue estabilizar as dessincronias de contração e relaxamento do músculo cardíaco, geradas por alteração no sistema de condução elétrico cardíaco e corrigível através da implantação do marcapasso multissítio. Diante destes fatos, esta revisão sistemática da literatura busca avaliar, nos estudos elegíveis, o impacto desta terapia de ressincronização cardíaca através do marcapasso multissítio, principalmente na mortalidade (figura 4).

Figura 4 – Marcapasso multissítio com estimulação atrial direita e biventricular



3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Revisão Sistemática de ensaios clínicos randomizados.

3.2 Local

Centro de Estudos de Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Centro Cochrane do Brasil.

3.3 Amostra

3.3.1 Critérios para considerar estudos para esta revisão

3.3.1.1 Tipos de estudos

Estudos controlados randomizados (ECR) em pacientes submetidos à implantação de marcapasso multissítio comparando com terapia somente farmacológica, ou marcapasso multissítio com cardiodesfibrilador ou marcapasso univentricular.

3.3.1.2 Tipos de participantes

Pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca sintomática (NYHA: II, III e IV) incluídos em estudos elegíveis.

3.3.1.3 Tipos de intervenção

Marcapasso multissítio comparado com controle (terapia farmacológica isolada ou associada com cardiodesfibrilador ou marcapasso univentricular)

3.3.1.4 Tipos de desfechos

Primário: mortalidade.

Secundários: hospitalização por causa cardíaca; alteração de classe funcional; teste da distância percorrida em 6 minutos; qualidade de vida.

3.3.2 Critérios de exclusão

Estudos clínicos não randomizados.

3.4 Amostragem

3.4.1 Estratégia de busca

3.4.1.1 Busca eletrônica

Sem restrição de idiomas ou datas, foram pesquisadas as seguintes bases de dados:

❖ LILACS

Pesquisa: "INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA" or "INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA/" or "INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA/CO" or "INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA/TH" [Descritor de assunto] and "MARCA-PASSO ARTIFICIAL" [Palavras] and "ENSAIO CLINICO" or "ENSAIO CLINICO CONTROLADO" or "ENSAIO CONTROLADO ALEATORIO" or "ESTUDO MULTICENTRICO" or "METANALISE" or "REVISAO" [Tipo de publicação]

❖ BIREME/PAHO/WHO - Virtual Health Library

Database : MEDLINE_1993-2005

Search on : "HEART FAILURE, CONGESTIVE" or "HEART FAILURE, CONGESTIVE/" or "HEART FAILURE, CONGESTIVE/CO" or "HEART FAILURE, CONGESTIVE/MO" or "HEART FAILURE, CONGESTIVE/TH" [Subject descriptor] and "CARDIAC PACEMAKER, ARTIFICIAL" or "CARDIAC PACEMAKER, ARTIFICIAL/" or "CARDIAC PACEMAKER, ARTIFICIAL/AE" or "CARDIAC PACEMAKER, ARTIFICIAL/UT" [Subject descriptor] and "CONTROLLED CLINICAL TRIAL" or "META-ANALYSIS" or "MULTICENTER STUDY" or "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" [Publication type]

Total of **32**
references :

❖ Cochrane library

Encontrada a revisão "*Cardiac Resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized trials*", autor Bradley DJ⁵⁴

3.4.1.2 Comunicação pessoal

Não efetuada

3.4.1.3 Busca manual

Buscas efetuadas em revistas médicas em geral e específicas, nas áreas de Clínica Médica, Cardiologia, Hemodinâmica, nada acrescentaram à busca eletrônica. Foi encontrada a publicação "*Cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure*" preparada pela *Agency for Healthcare Research and Quality*"

(AHRQ Publication No.05-E001-2) ⁵⁵ que ajudou na elaboração do texto e no fornecimento de alguns dados técnicos.

3.4.1.4 Contato com indústrias:

Encontradas referências de um estudo chamado Rithm ICD desenvolvido nos EUA em um centro de pesquisa (*St. Jude Medical* - <http://www.sjm.com>) com representante em São Paulo. Contacto via correio eletrônico com o sr Ronaldo Pitta deu informação que o estudo não foi publicado, pois está em andamento.

3.5 Seleção dos estudos

Os estudos selecionados foram avaliados por dois revisores (HPLJ e ANA), independentemente, com utilização de formulário padronizado, e selecionados segundo os critérios de inclusão: tipo de estudo, tipo de participantes e de intervenções. Após observações da descrição do processo de sigilo de alocação, deu-se a classificação do estudo em quatro categorias: A)significa que o sigilo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório ou farmácia; administração seqüencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado disponível em tempo integral à distância e outras maneiras de alocações adequadas, combinadas com o fato de a pessoa que fez o sigilo de alocação não estar envolvida na sua utilização); B) significa que o sigilo de alocação não é descrito, mas é mencionado que o estudo é aleatório (listas ou tabelas utilizadas; envelopes, sem qualificar o tipo; alocação aparentemente adequada, mas sem outra informação no estudo); C)significa que sigilo de alocação foi inadequado (alternância, data de nascimento, dias da semana, qualquer sigilo de alocação não totalmente imprevisível); D)significa que o estudo não é aleatório.

Foram selecionados estudos das categorias A e B.

Outra escala de qualidade, Jadad ⁵⁶, também foi aplicada, avaliando três fatores que influenciam a validade interna do estudo: a) o estudo foi descrito como aleatório? b)o estudo foi descrito como duplo-cego? c) foram descritas perdas de seguimento e retiradas de pacientes do estudo? Cada item recebe um ponto por resposta positiva, e mais um ponto pode ser somado ou subtraído conforme a descrição adequada do procedimento de aleatorização ou mascaramento.

A validade externa foi definida pelas características dos participantes, das intervenções, dos desfechos estudados e dos métodos.

3.6 Coleta de dados

Os dados foram extraídos pelos dois revisores (HPLJ e ANA), independentemente, sendo utilizado formulário padronizado (anexo 2 e 3), e cruzados para verificar a concordância. Os resultados discordantes foram resolvidos por consenso.

Para registrar os resultados dos desfechos localizados, foi usado outro formulário padronizado, com locais específicos para dados dicotômicos e contínuos (anexo 4).

3.7 Análise e apresentação dos resultados

A análise estatística foi realizada utilizando o módulo Metaview do programa de computador Review Manager (RevMan, 2000), produzido pela Colaboração Cochrane. Para variáveis dicotômicas, foi utilizado o método de Risco Relativo (RR), com intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico). Quando houve diferença estatística, o número necessário para tratar (NNT) ou o número necessário para causar dano (NNH) foi calculado. Para variáveis contínuas, foi calculada a diferença de médias ponderadas (modelo de efeito randômico), com o intervalo de confiança de 95%.

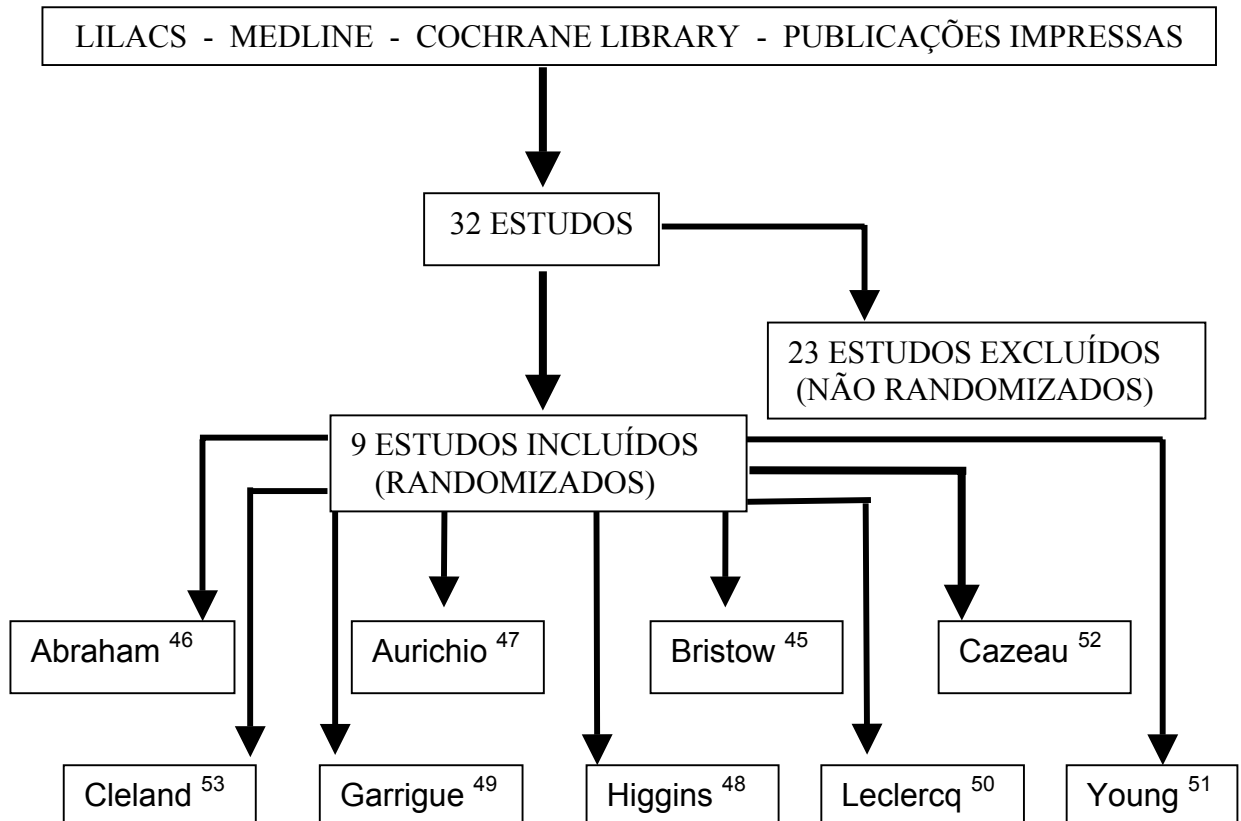
Caso necessário, os dados originais seriam transformados em bases logarítmicas para melhor distribuição, ou em escalas que apresentassem propriedades similares (os dados desta escala entrariam em metanálise). Se necessário, as variáveis contínuas poderiam ser subdivididas para análise de dados dicotômicos.

Para análise de sensibilidade, foi proposta a seguinte estratégia:

- a) reanálise dos dados com variação razoável de valores para dados perdidos: quando da extração de variáveis dicotômicas for constatado que participantes perdidos do grupo experimental apresentarem insucesso no tratamento e que os perdidos do grupo controle apresentarem melhora;
- b) reanálise dos dados utilizando variação razoável dos resultados dos estudos, quando houver alguma incerteza dos resultados;
- c) reanálise dos dados, utilizando métodos estatísticos diferentes;

Para análise de heterogeneidade estatística: para ser avaliada pela inspeção de apresentação gráfica (gráfico de dispersão, em que se

colocou o peso do estudo ou tamanho da amostra no eixo y) contra a razão de riscos no eixo x, e teste de heterogeneidade (teste de qui-quadrado com N graus de liberdade, no qual N é igual ao número de estudos que contribuíram com os dados, menos um).



3.8 Descrição dos estudos:-

Quadro 6 - Os critérios de inclusão para esta revisão sistemática encontraram nove estudos:

Estudos	Fração de ejeção	QRS (mili-segundos)	Tempo	Grupo experimental	Grupo controle	Desfechos extraídos	Classe funcional(NYHA)	Escala de Jadad/Sigilo de alocação
Abraham ⁴⁶	< ou = 35	> ou = 130	6 meses	MPMS	Farmac.	Mort(1);hospit;TDP; CF; QV	III e IV	5 / A
Aurichio ⁴⁷	< ou = 30	> 120	6 meses	MPMS	Farmac.	TDP; QV	II, III e IV	4 / A
Bristow ⁴⁵	< ou = 35	> ou = 120	11 a 16 meses	MPMS ou MPMS + D	Farmac.ou MPMS + D	Mort (1,2,3); TDP; CF; QV	III e IV	4 / A
Cazeau ⁵²	< 35	> 150	3 meses	MPMS	Farmac.	Hospit;TDP; QV	III	3 / B
Cleland ⁵³	< ou = 35	> ou = 120	18 meses	MPMS	Farmac.	Mort (1,2); Hosp; QV	III e IV	4 / B
Garrigue ⁴⁹	< 40	> ou = 140	2 meses	MPMS	MPUV	TDP	III e IV	3 / B
Higgins ⁴⁸	< ou = 35	> ou = 120	6 meses	MPMS + D	Farmac.	Mort(1);Hosp; TDP; CF; QV	II, III e IV	4 / B
Leclercq ⁵⁰	< 35	> ou = 200	3 meses	MPMS	MPUV	Hosp; TDP; QV	IV	3 / B
Young ⁵¹	< ou = 35	> ou = 130	6 meses	MPMS + D	D	Mort (1,3); Hosp	III e IV	4 / B

MPMS= marcapasso multissítio MPUV= marcapasso univentricular Farmac= Farmacológico D= desfibrilador Mort 1=mortalidade por todas as causas Mort 2= mortalidade por falência cardíaca Mort 3= morte súbita Hosp= hospitalização por falência cardíaca..TDP= teste da distância percorrida em 6 minutos..CF= classe funcional..QV= qualidade de vida

Os pacientes dos grupos experimentais e dos grupos controles de todos os estudos estavam sob tratamento farmacológico otimizados. Igualmente, em todos os pacientes foi implantado um marcapasso que ficava desligado no grupo controle quando a comparação foi feita com tratamento farmacológico.

Todos estudos incluídos foram publicados. Os quatro maiores estudos foram conduzidos na América do Norte, e os demais foram feitos na comunidade europeia. No total, 3651 pacientes foram envolvidos e 90% foram randomizados para receber terapia de ressincronização cardíaca através do marcapasso multissítio ou controle (marcapasso multissítio inativo, marcapasso multissítio com cardiodesfibrilador, marcapasso univentricular). A média de idade foi entre 60 e 70 anos e mais da metade eram homens. Aproximadamente 75% foram considerados NYHA classe III e 10% classe IV. Dois estudos incluíram NYHA classe II ^{47, 48}. Nenhum estudo recrutou pacientes especificamente baseados na etiologia da insuficiência cardíaca, mas pacientes com desordens valvulares e miocardiopatia hipertrófica ou restritiva foram excluídos de todos os estudos. Os pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica aparecem em todos os estudos com exclusão natural dos casos agudos ou instáveis. Sete estudos foram limitados a casos com fração de ejeção menor que 35% ^{46, 45, 52, 53, 48, 50, 51}, um estudo com fração de ejeção menor que 40% ⁴⁹ e outro menor que 30% ⁴⁷. Largura do QRS foi um critério de todos os estudos: quatro estabeleceram o limite em 120 milissegundos ^{47,45,53,48}, em dois o limite foi de 130 milissegundos ^{46,51}, outro em 140 milissegundos ⁴⁹, outro em 150 ⁵², e finalmente um estabeleceu o limite para o QRS em 200 milissegundos ⁵⁰. Dos quatro que puseram limite para o QRS de 120 milissegundos, um deles ⁴⁷ dividiu os pacientes em subgrupos de acordo com a largura do QRS em 120 a 150 e acima de 150 milissegundos. Dois estudos foram restritos a pacientes com fibrilação atrial ^{49, 50}. Em quatro estudos foi feita implantação do cardiodesfibrilador junto com a terapia de ressincronização cardíaca ^{51, 47, 44, 48}.

Somente quatro estudos citaram complicações da implantação do marcapasso (^{45, 46, 51, 53}). A mais freqüente foi dissecação do seio coronário. Dois estudos relataram infecção no local da implantação ^{47, 48}. Nenhuma destas complicações teve influência nos desfechos analisados.

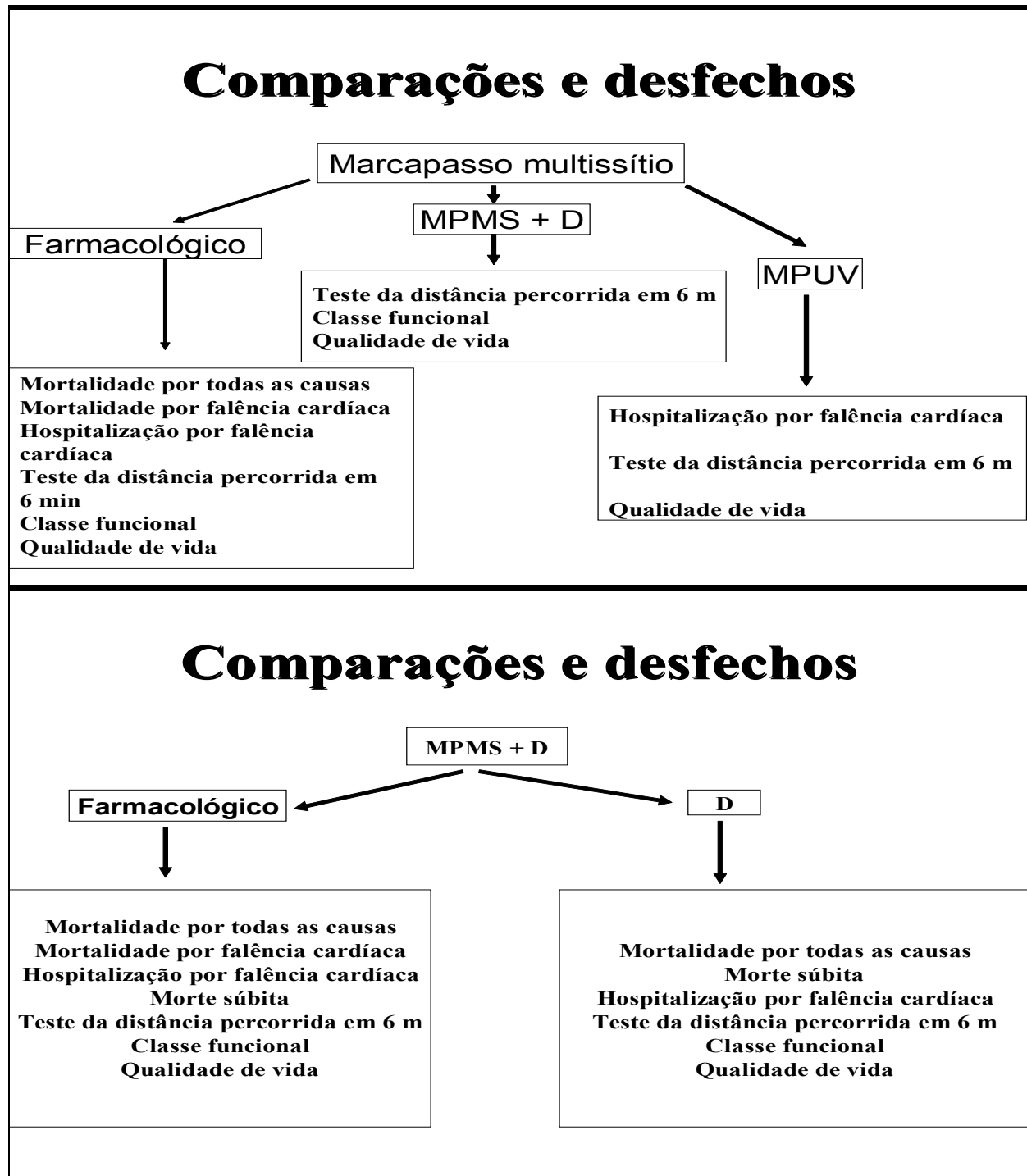
4 RESULTADOS

Os nove estudos incluídos nesta revisão têm como ponto comum a terapia de ressincronização cardíaca (TRS) através do marcapasso multissítio (MPMS) versus três controles: 1º. farmacológico; 2º. desfibrilador (D); 3º. marcapasso univentricular (MPUV).

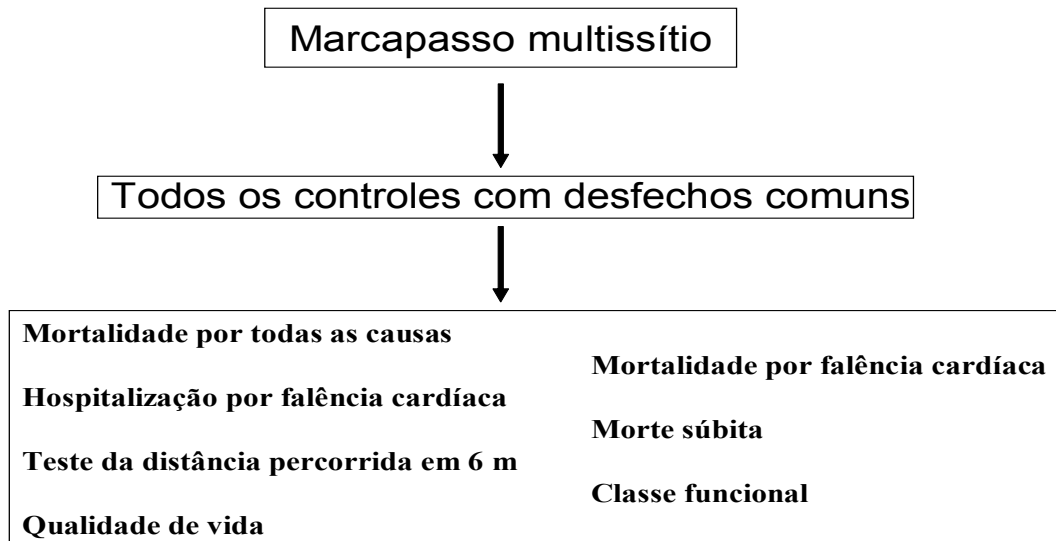
Tanto o grupo experimental como os grupos controles D e MPUV receberam igualmente tratamento farmacológico otimizado. Um estudo ⁴⁵ apresentou três braços e foi incluído o grupo com marcapasso multissítio acoplado ao desfibrilador (MPMS + D) como grupo experimental versus um grupo controle só com tratamento farmacológico, assim como uma outra comparação direta entre MPMS versus MPMS + D.

Dois estudos ^{49; 50} que apresentaram como controle o marcapasso univentricular foram feitos em pacientes com fibrilação atrial, sendo que um deles ⁴⁹ utilizou estimulação ventricular esquerda e o outro ⁵⁰ estimulação ventricular direita. Nestes dois estudos, o critério de inclusão para largura do complexo QRS do eletrocardiograma foi diferente: no estudo de Garrigue ⁴⁹, estipulado em igual ou maior que 140 milissegundos, e no estudo de Leclercq ⁵⁰ em igual ou maior que 200 milissegundos. Para efeito de análise estatística os desfechos foram separados de acordo com o grupo controle. Após análise individual de cada grupo controle, foram reunidos todos os desfechos comuns e feita comparação global do MPMS versus qualquer controle, evitando superposições de estudos que poderiam superestimar o número de participantes. Deste modo, foram cinco comparações com controles diferentes e uma geral, totalizando seis comparações (quadro 7). Dois desfechos foram analisados em todas as comparações: teste da distância percorrida em 6 minutos e qualidade de vida; um desfecho, classe funcional, foi analisado em todos os grupos controles, menos um; outros dois desfechos: hospitalização por falência cardíaca e mortalidade por todas as causas apareceram em três grupos controles; o desfecho por morte súbita apareceu em dois grupos controles e, finalmente, o desfecho fração de ejeção, que apareceu em um grupo controle. A maioria destes desfechos é citada nos estudos incluídos, entretanto, em muitos deles há carência de dados para extração e análise estatística.

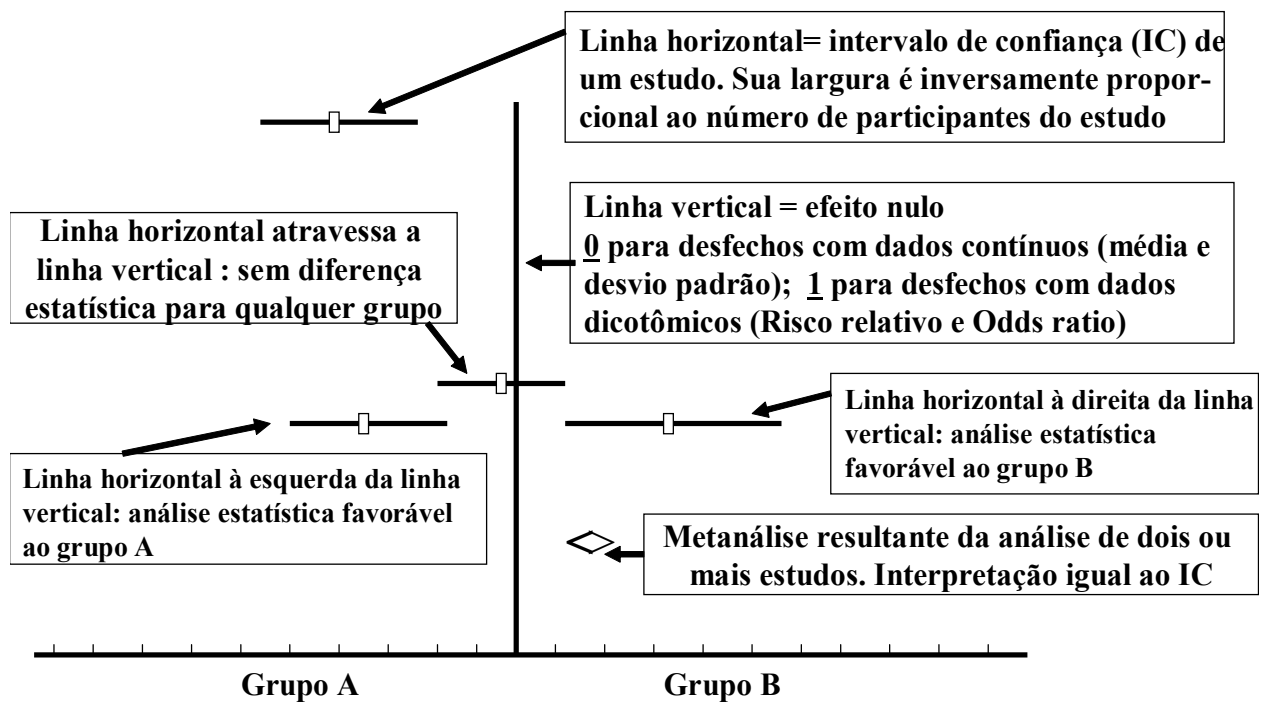
Quadro 7 - Comparações e desfechos realizados.



Comparação do MPMS com qualquer controle



Representação ilustrativa do gráfico do RevMan

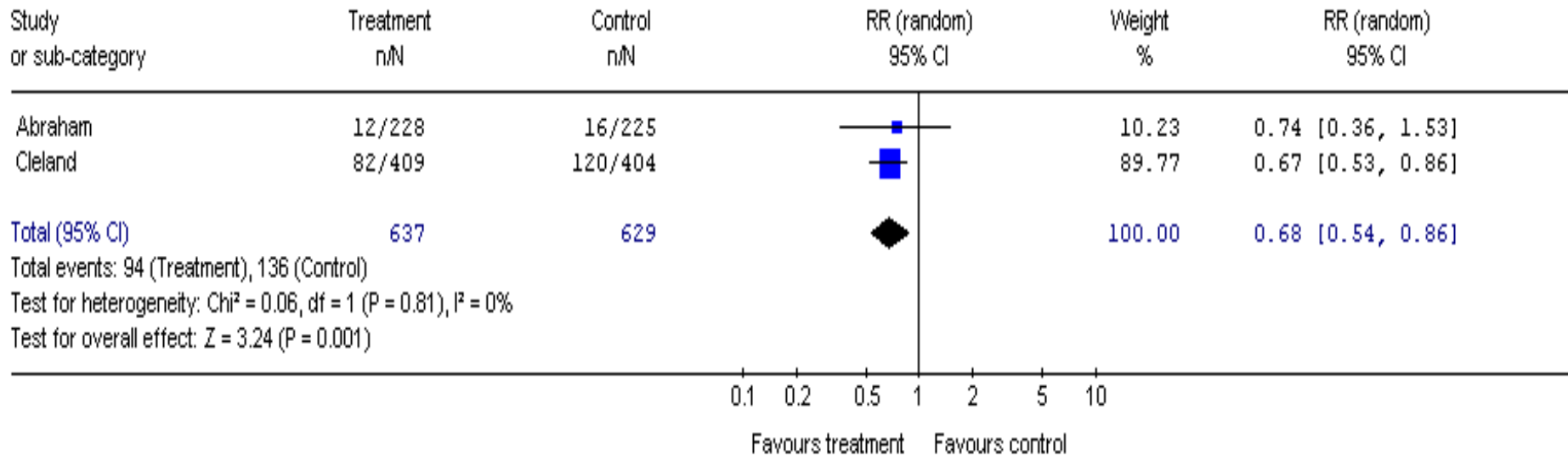


Mortalidade:

Este desfecho foi referido de três formas: mortalidade por todas as causas, por falência cardíaca e por morte súbita. Na comparação marcapasso multissítio (MPMS) versus grupo controle farmacológico, temos no gráfico 1 do RevMan (figura 5), na mortalidade por todas as causas, dois estudos ^{46, 53} mostrando uma metanálise com significância estatística a favor do grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 0.54, 0.86, Risco Relativo (RR) de 0.68, diferença de risco (DR) de 0.06 e número necessário para tratar (NNT) de 17.

Figura 5 - Gráfico representativo da Mortalidade por todas as causas.– Comparação 1 (MPMS vs Farmacológico)

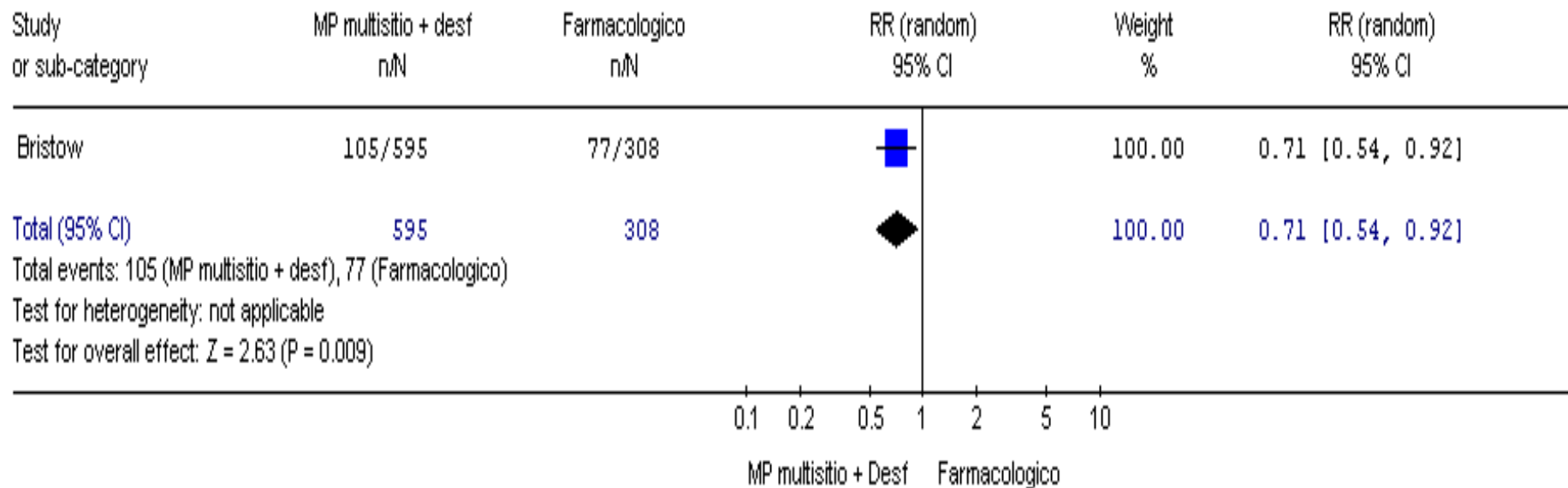
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 01 Marcapasso multissítio versus Farmacologico
 Outcome: 01 Mortalidade por todas as causas



Na comparação 2, marcapasso multissítio + desfibrilador (MPMS + D) versus grupo controle só com tratamento farmacológico, o desfecho referido como mortalidade por todas as causas foi citado em somente um estudo ⁴⁵ com diferença estatística favorável ao grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 0.54, 0.92, Risco Relativo de 0,71, diferença de risco (DR) de 0.07 e número necessário para tratar (NNT) de 14 (figura 6).

Figura 6 – Gráfico representativo da Mortalidade por todas as causas – Comparação 2 (MPMS + D vs Farmacológico)

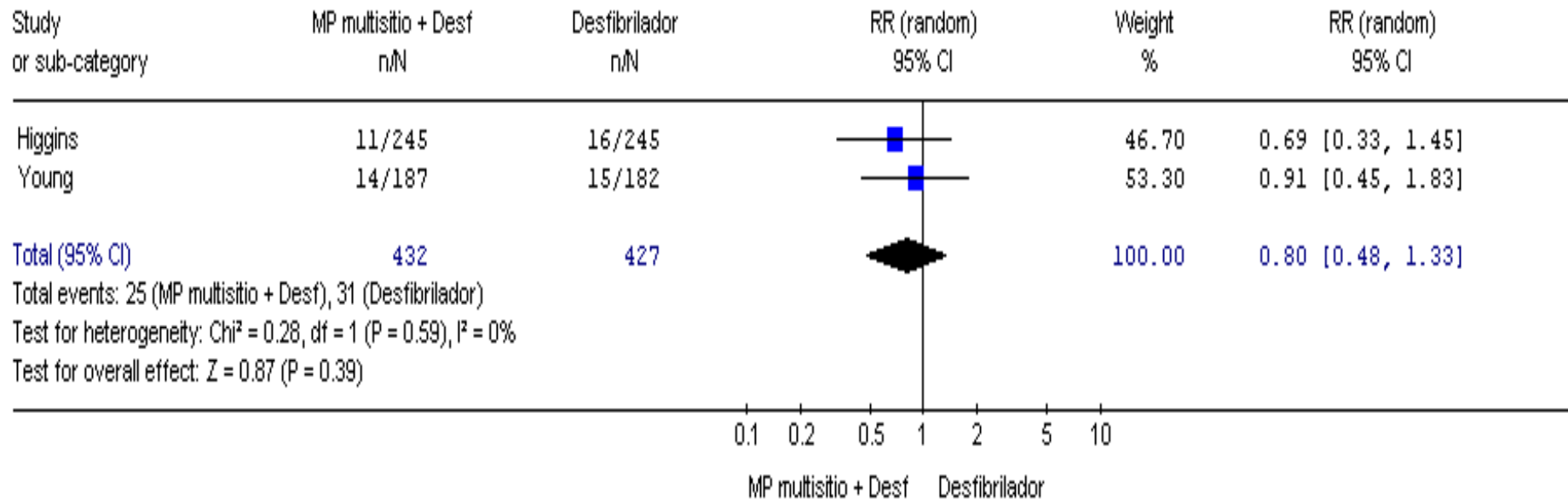
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 02 Marca-passo multissítio + desfibrilador versus Farmacológico
 Outcome: 01 Mortalidade por todas as causas



Na comparação 03 não houve o desfecho mortalidade por todas as causas. Na comparação 4, marcapasso multissítio + desfibrilador (MPMS + D) versus grupo controle desfibrilador (D), dois estudos ^{48, 51} apresentaram este desfecho sem diferença estatisticamente significante a nenhum dos grupos, intervalo de confiança (IC) de 0.48, 1.33, Risco Relativo de 0,80, diferença de risco (DR) de 0.02 (figura 7).

Figura 7 – Gráfico representativo da Mortalidade por todas as causas – Comparação 4 (MPMS + D vs D)

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 04 Marcapasso multissítio + Desfibrilador versus Desfibrilador
 Outcome: 01 Mortalidade por todas as causas



Na comparação 05 (MPMS vs MPUV) não houve o desfecho mortalidade por todas as causas.

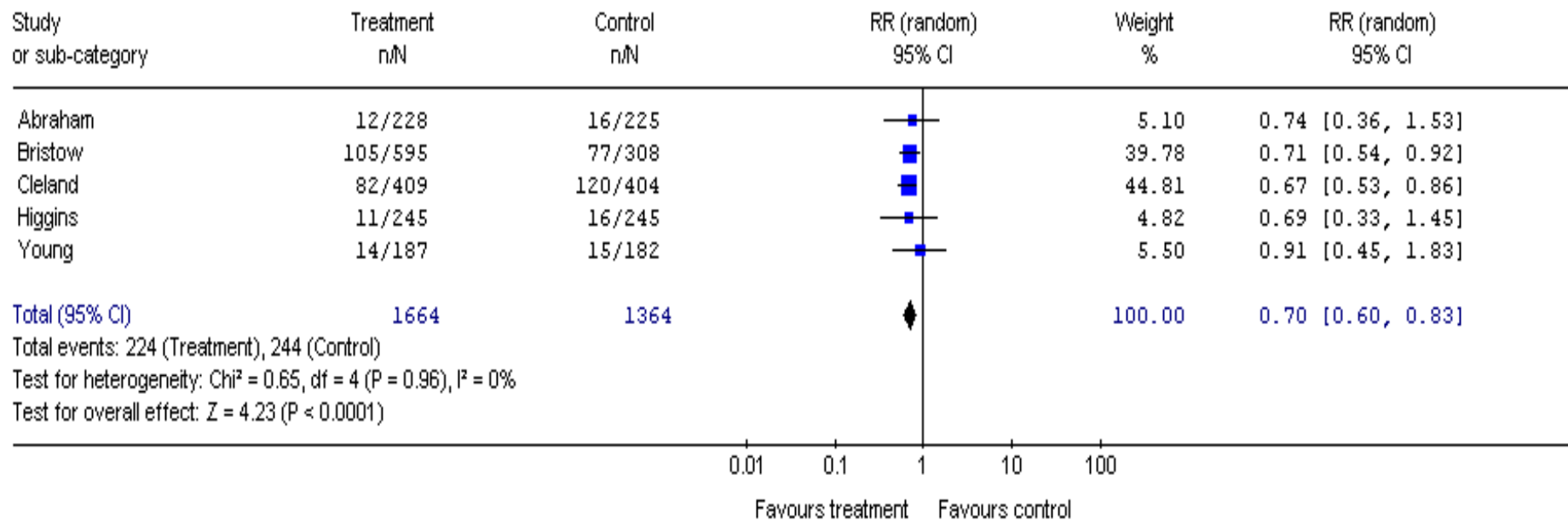
Na comparação 6 houve o desfecho mortalidade por todas as causas comparando o grupo experimental com qualquer grupo controle, representada por cinco estudos ^{45, 46, 48, 51, 53} com diferença estatística favorável ao grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 0.60, 0.83, Risco Relativo (RR) 0.70, diferença de risco de 0.04 e número necessário para tratar (NNT) de 25 (figura 8).

Figura 8 – Gráfico representativo da Mortalidade por todas as causas – Comparação do MPMS com qualquer grupo controle.

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio

Comparison: 06 Marcapasso multissítio versus Controle (qualquer)

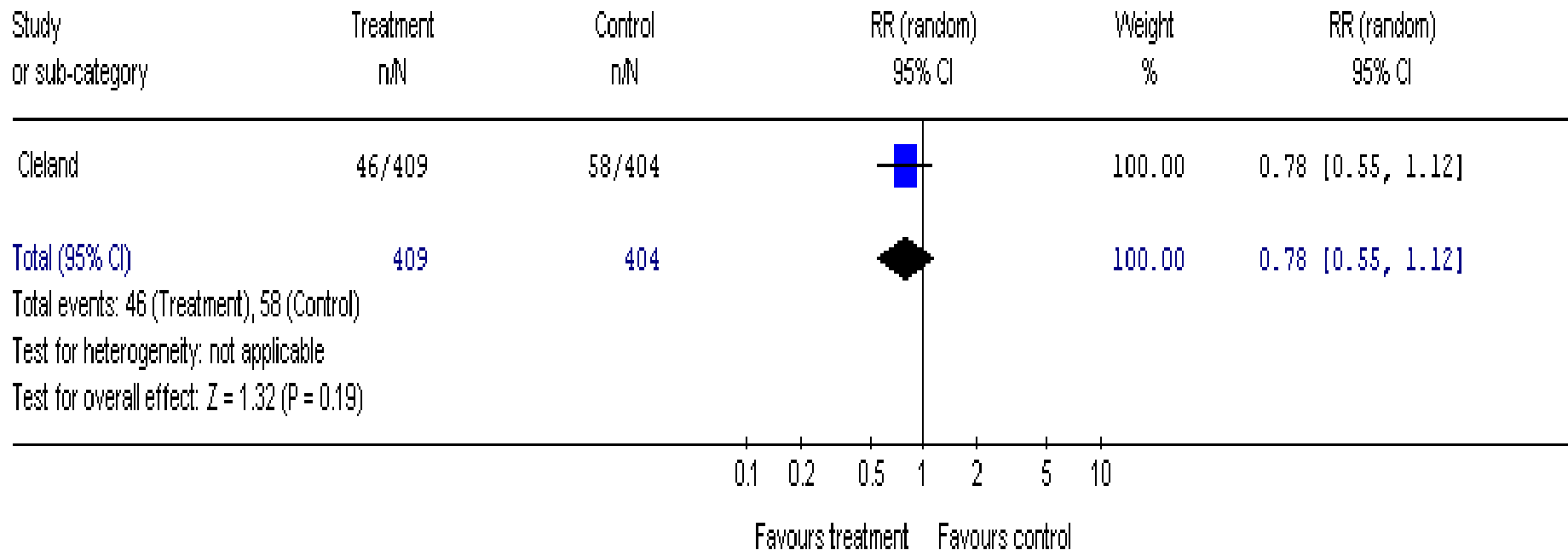
Outcome: 01 Mortalidade por todas as causas



Na comparação 01, marcapasso multissítio (MPMS) versus grupo controle farmacológico, no desfecho mortalidade por falência cardíaca, há uma análise ⁵³ sem significância estatística para qualquer grupo, intervalo de confiança (IC) de 0.55, 1.12, Risco Relativo (RR) de 0.78 (figura 9).

Figura 9 – Gráfico representativo da Mortalidade por falência cardíaca – Comparação 1 (MPMS vs Farmacológico)

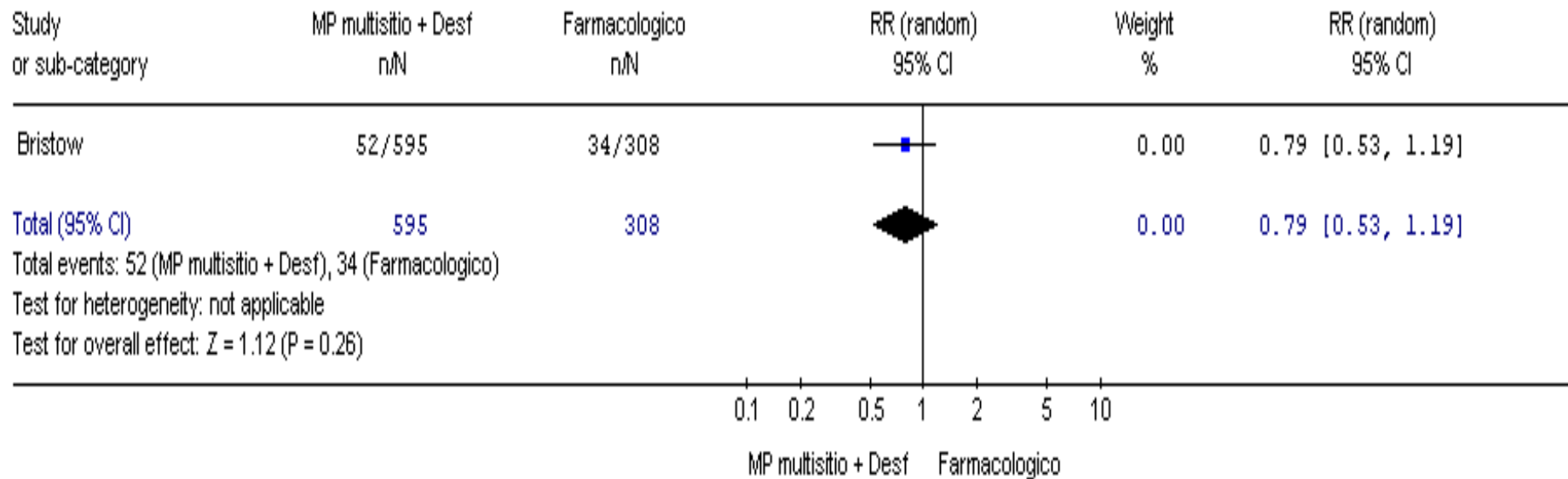
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 01 Marcapasso multissítio versus Farmacológico
 Outcome: 02 Mortalidade por falência cardíaca



Na comparação 2, marcapasso multissítio + desfibrilador (MPMS + D) versus grupo controle só com tratamento farmacológico, o desfecho referido como mortalidade por falência cardíaca foi citado em somente um estudo ⁴⁵, sem diferença estatística a qualquer grupo, intervalo de confiança (IC) de 0.53, 1.19 (figura 10).

Figura 10 – Gráfico representativo da Mortalidade por falência cardíaca – Comparação 2 (MPMS + D vs Farmacológico)

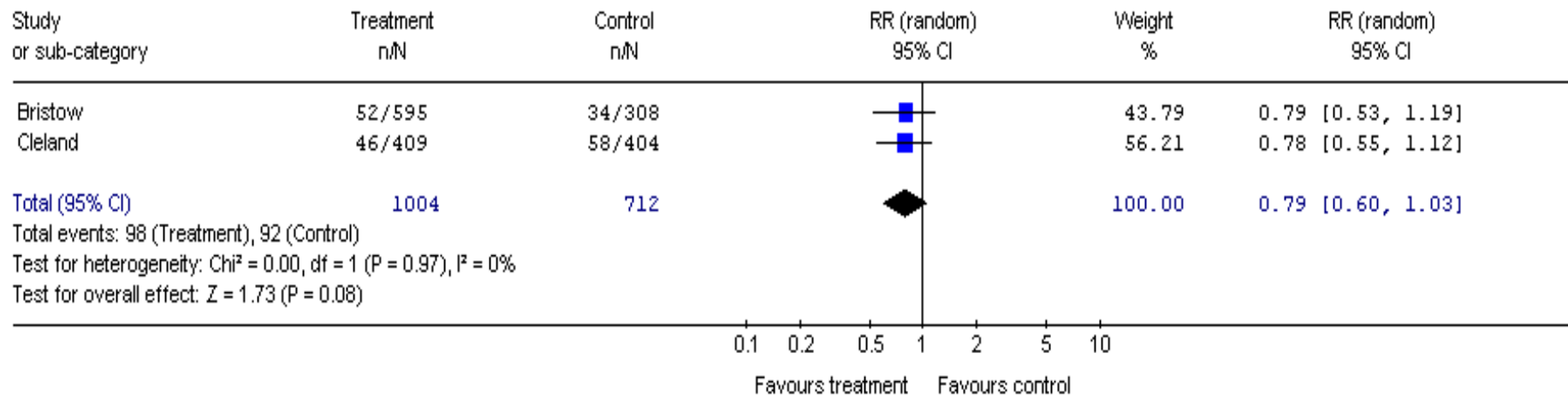
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 02 Marca-passo multissítio + desfibrilador versus Farmacológico
 Outcome: 02 Mortalidade por falencia cardiaca



Na mortalidade por falência cardíaca, as comparações 03, 04 e 05 não apresentaram este desfecho, enquanto na comparação 06 (todos os controles) dois estudos mostraram dados^{45, 53} sem diferença estatística para nenhum dos grupos. Nesta comparação só existia um estudo⁵³, com grupo experimental com MPMS. Feita a análise não ficou demonstrada diferença estatística para nenhum dos grupos. Outro estudo⁴⁵ apresentou este desfecho, mas com grupo experimental com MPMS + desfibrilador (MPMS + D). A metanálise resultante destes dois estudos também não mostrou diferença estatística entre os grupos com intervalo de confiança (IC) de 0.60, 1.03, Risco Relativo (RR) de 0.79, ou seja, o acréscimo do desfibrilador não alterou o resultado da análise (figura 11).

Figura 11 – Gráfico representativo da Mortalidade por falência cardíaca – Comparação do MPMS com qualquer grupo controle

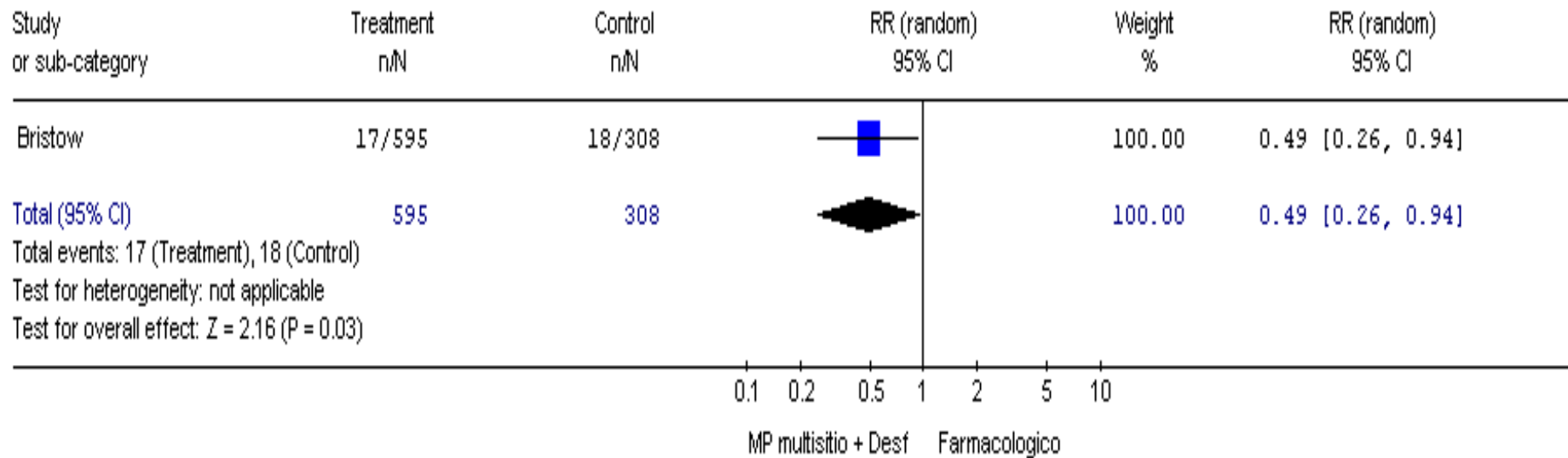
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 06 Marcapasso multissítio versus Controle (qualquer)
 Outcome: 02 Mortalidade por falencia cardíaca



O desfecho mortalidade na denominação de morte súbita apareceu nas comparações 02, 04 e 06. Na comparação 2 (MPMS + D vs Farmacológico), somente um estudo ⁴⁵ apresentou este desfecho com diferença estatística favorável ao grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 0.26, 0.94, Risco Relativo (RR) de 0.49, diferença de risco (DR) de 0.03 e número necessário para tratar (NNT) de 33 (figura 12).

Figura 12 – Gráfico representativo da Mortalidade por morte súbita – Comparação 2 (MPMS + D vs Farmacológico)

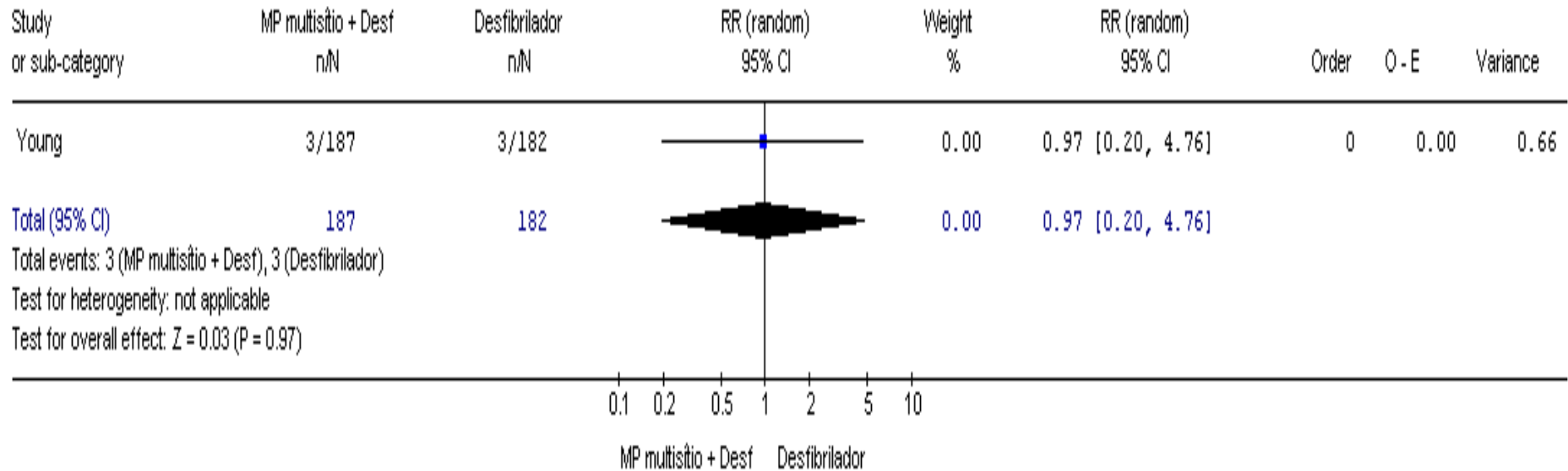
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 02 Marca-passo multissítio + desfibrilador versus Farmacológico
 Outcome: 03 Morte súbita



Na comparação 4, somente um estudo ⁵¹ também referiu este desfecho e a análise estatística não mostrou diferença entre os grupos, intervalo de confiança (IC) de 0.20, 4.76 (figura 13).

Figura 13 – Gráfico representativo da Mortalidade por morte súbita – Comparação 4 (MPMS + D vs Farmacológico)

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 04 Marca-passo multissítio + Desfibrilador versus Desfibrilador
 Outcome: 02 Morte súbita



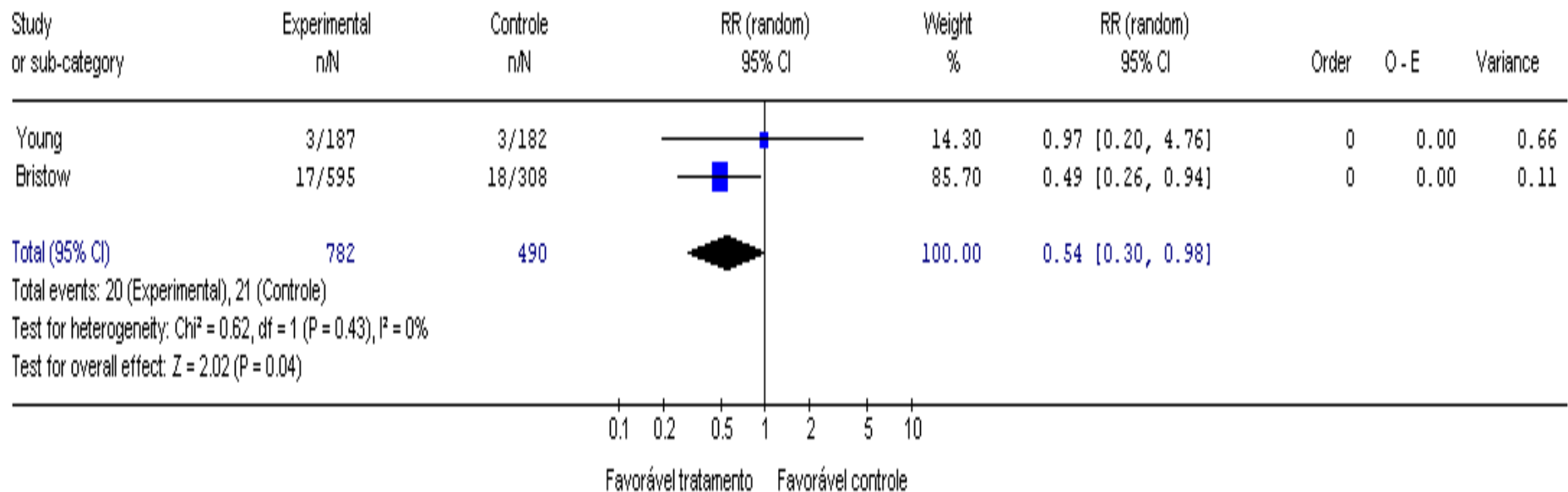
Na comparação 06 (qualquer controle) dois estudos ^{45, 51} foram incluídos numa metanálise e a diferença encontrada foi discreta, mas estatisticamente significativa para o grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 0.30, 0.98, Risco Relativo de 0,54, redução de risco absoluto de 1%, NNT de 100 (figura 14). Nesta comparação o grupo experimental foi composto pelo marcapasso multissítio mais desfibrilador.

Figura 14 – Gráfico representativo da Mortalidade por morte súbita – Comparação do MPMS com qualquer grupo controle.

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio

Comparison: 06 Marcapasso multissítio versus Controle (qualquer)

Outcome: 03 Morte súbita



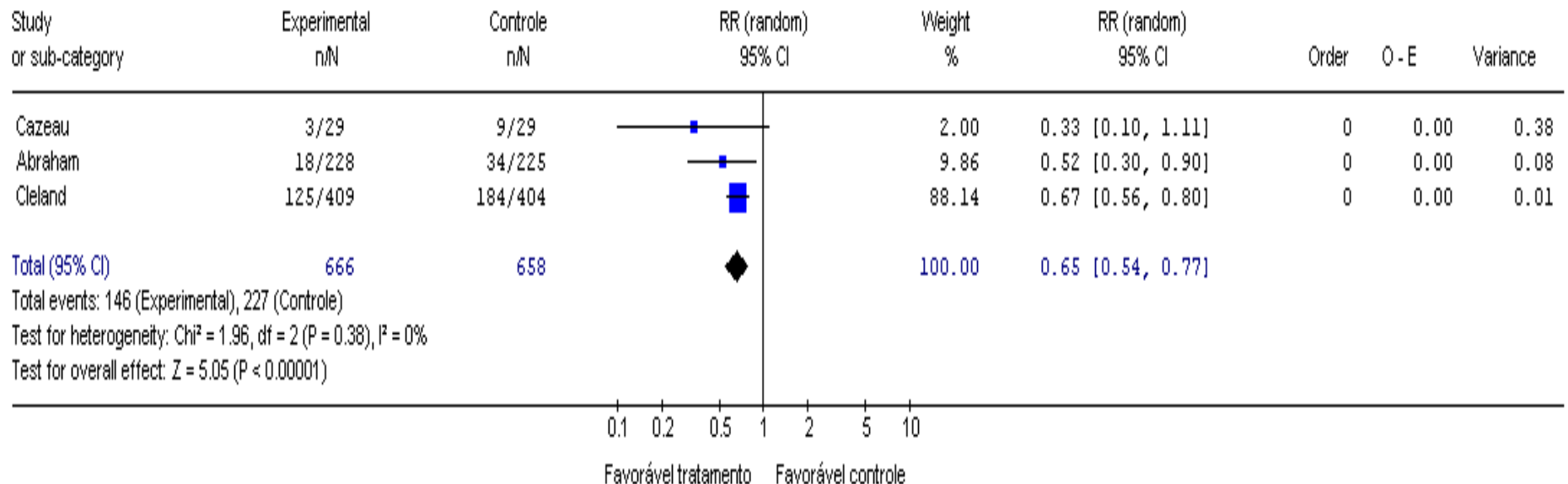
Hospitalização por falência cardíaca

As comparações 01, 04 e 05 mostraram este desfecho.

Na comparação 01, marcapasso multissítio (MPMS) versus farmacológico, três estudos ^{46, 52, 53} mostraram este desfecho com metanálise resultante favorável ao grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 0.54, 0.77, Risco Relativo (RR) de 0.65, diferença de risco (DR) de 0.12 e número necessário para tratar (NNT) de 8 (figura 15).

Figura 15 – Gráfico representativo da hospitalização por falência cardíaca – Comparação 01 (MPMS vs Farmacológico).

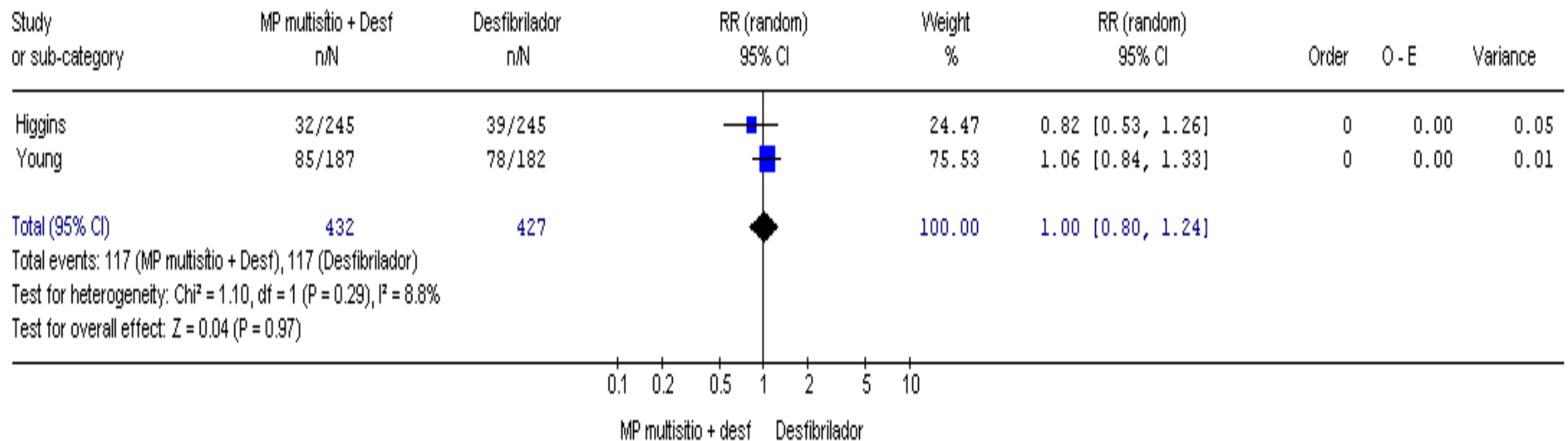
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 01 Marcapasso multissítio versus Farmacológico
 Outcome: 03 Hospitalização por falência cardíaca



Na comparação 04, marcapasso multissítio mais desfibrilador (MPMS + D) versus desfibrilador (D), dois estudos^{48, 51} apresentaram este desfecho e a metanálise não mostrou diferença significativa para nenhum dos grupos, intervalo de confiança (IC) de 0.80, 1.24, Risco Relativo (RR) de 1.0 (figura 16).

Figura 16 – Gráfico representativo da hospitalização por falência cardíaca – Comparação 04 (MPMS + D vs D).

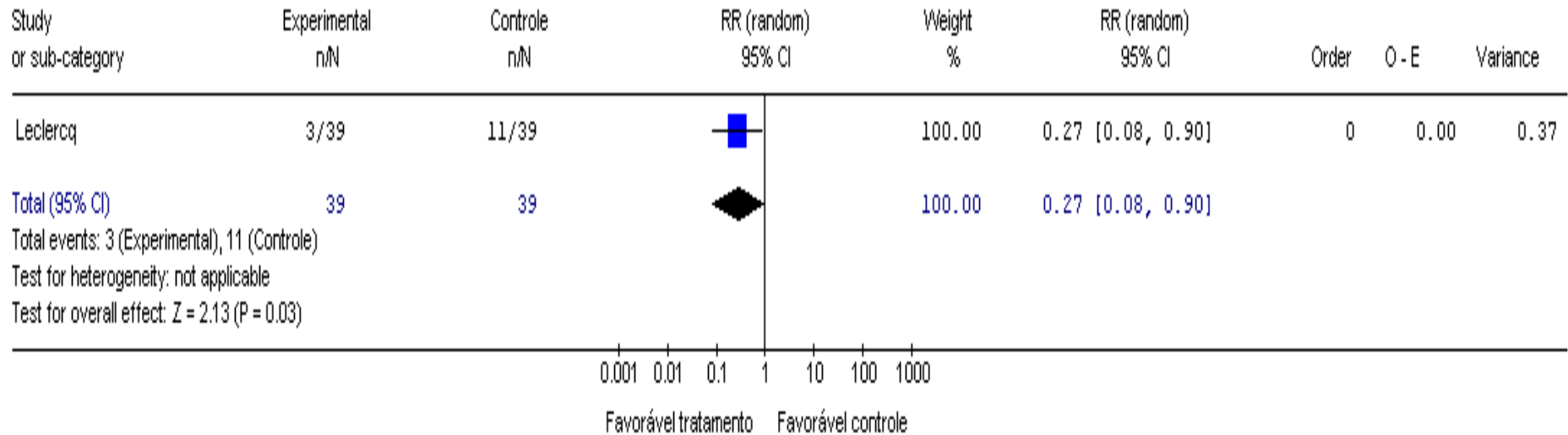
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 04 Marca-passo multissítio + Desfibrilador versus Desfibrilador
 Outcome: 03 Hospitalização por falência cardíaca



Na comparação 05, marcapasso multissítio (MPMS) versus marcapasso univentricular (MPUV), o desfecho hospitalização foi representado por um estudo ⁵⁰ que mostrou diferença estatística favorável ao grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 0.08, 0.90, Risco Relativo (RR) de 0.27, diferença de risco (DR) de 0.21 e número necessário para tratar (NNT) de 5 (figura 17).

Figura 17 – Gráfico representativo da hospitalização por falência – Comparação 05 (MPMS vs MPUV)

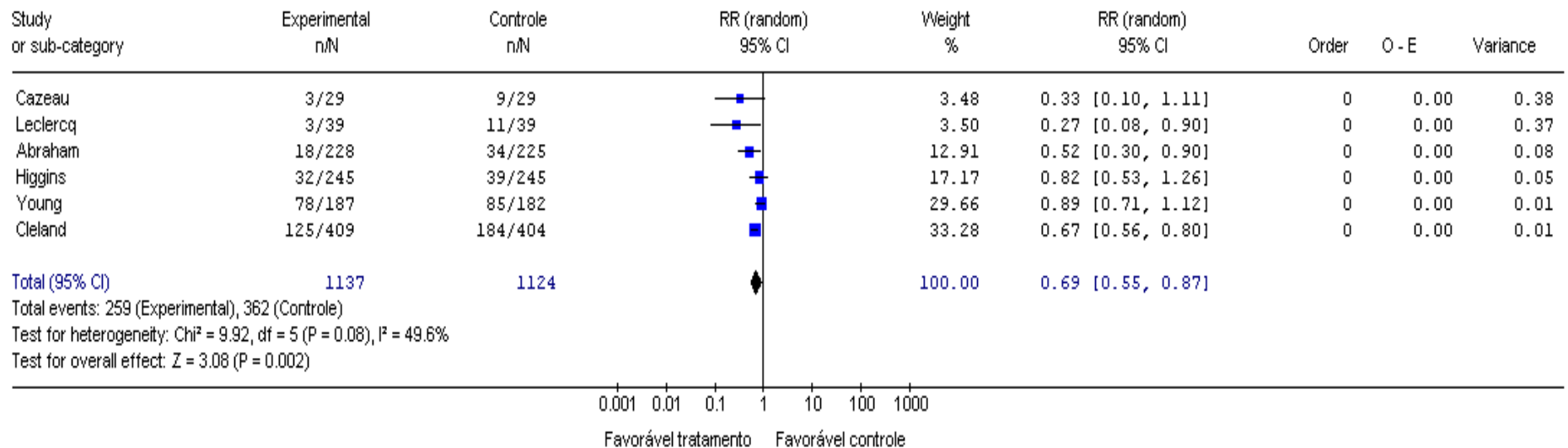
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 05 Marcapasso multissítio vs marcapasso univentricular (Fibrilação atrial)
 Outcome: 01 Hospitalização por falência cardíaca



Seis estudos ^{45, 52, 54, 48, 50, 51} foram postos na metanálise da comparação do MPMS vs qualquer grupo controle. Dois estudos do grupo experimental tinham desfibrilador ^{48;51}. A metanálise foi favorável ao grupo experimental com intervalo de confiança (IC) de 0.55, 0.87, Risco Relativo de 0.69, diferença de risco (DR) de 0.09 e número necessário para tratar (NNT) de 11 (figura 18). A metanálise foi feita também sem inclusão dos dois estudos com grupo experimental com desfibrilador ^{48, 51} e continuou favorável ao grupo experimental, somente diminuição do intervalo de confiança (IC) para 0.38, 0.65 e do número necessário para tratar (NNT) para 7.

Figura 18 – Gráfico representativo da hospitalização por falência cardíaca – Comparação do MPMS vs qualquer grupo controle.

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multístio
 Comparison: 06 Marcapasso multístio versus Controle (qualquer)
 Outcome: 04 Hospitalização por falência cardíaca

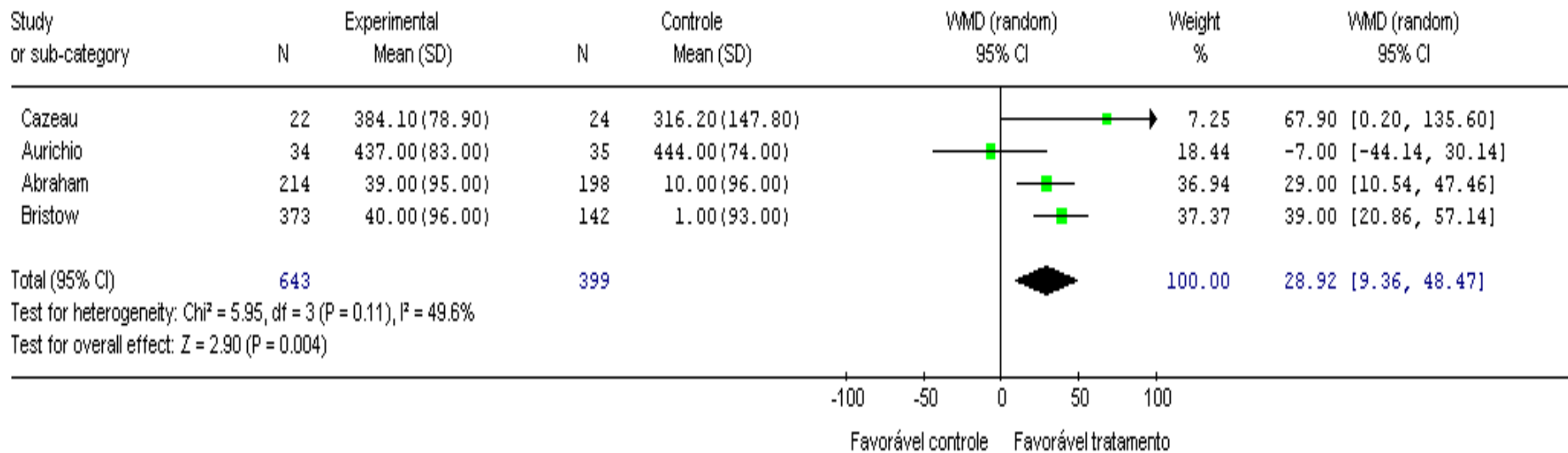


Teste da distância percorrida em 6 minutos

Este desfecho apareceu em todas as comparações. Na primeira comparação, marcapasso multissítio (MPMS) versus grupo controle farmacológico, quatro estudos^{46, 47, 45, 52} mostraram este desfecho, em dados contínuos, com metanálise mostrando diferença estatisticamente significativa para o grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 9.36, 48.47 (figura 19)

Figura 19 – Gráfico representativo do teste da distância percorrida em 6 minutos – Comparação 01 (MPMS vs Farmacológico).

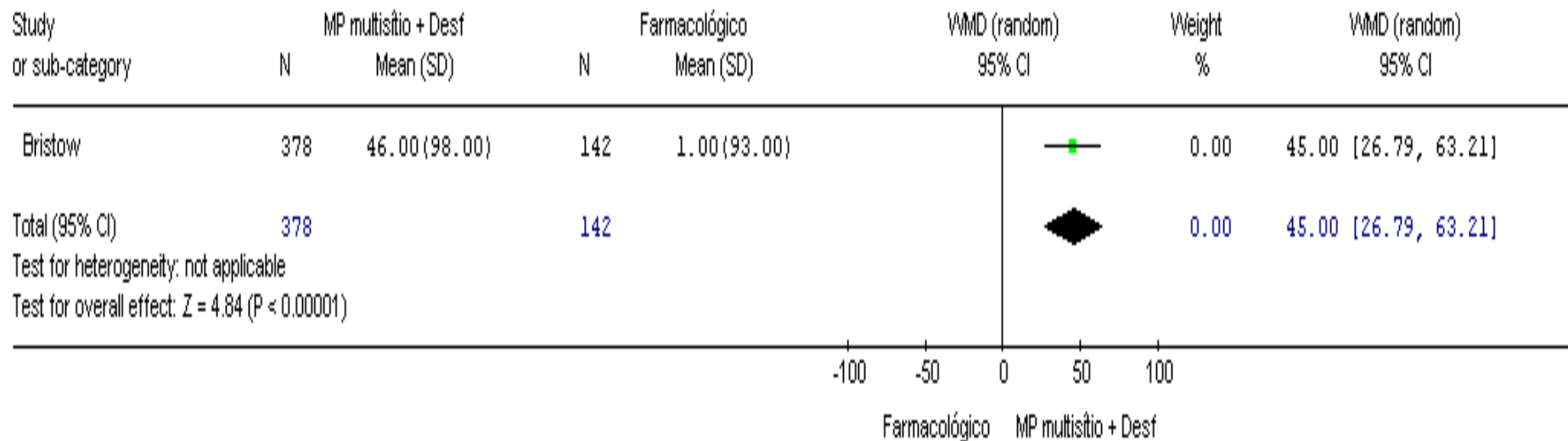
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 01 Marcapasso multissítio versus Farmacológico
 Outcome: 04 Teste da distância percorrida em 6 minutos



Na comparação 02, marcapasso multissítio mais desfibrilador (MPMS + D) versus só farmacológico, um estudo ⁴⁵ apresentou este desfecho com análise favorável ao grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 26.69, 63.21 (figura 20).

Figura 20– Gráfico representativo do teste da distância percorrida em 6 minutos – Comparação 02 (MPMS + D vs Farmacológico)

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 02 Marca-passo multissítio + desfibrilador versus Farmacológico
 Outcome: 04 Teste da distância percorrida em 6 minutos



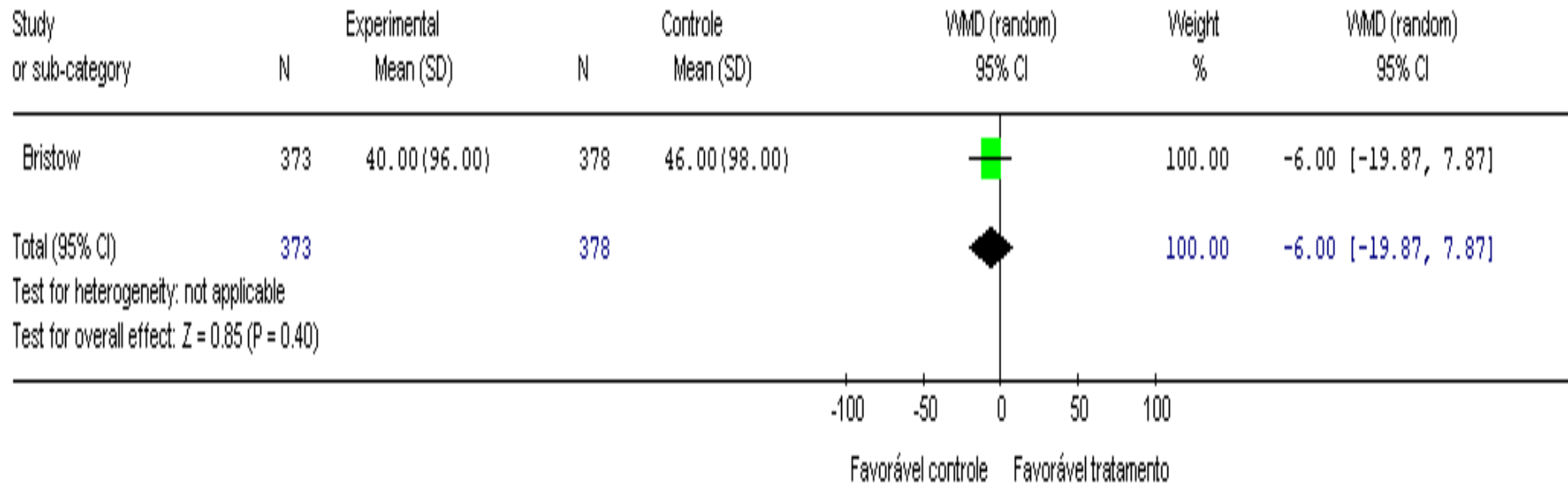
Na comparação 03, marcapasso multissítio (MPMS) versus marcapasso multissítio mais desfibrilador (MPMS + D), o desfecho foi representado por um estudo ⁴⁵ que não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, intervalo de confiança (IC) de -19.87, 7.87 (figura 21).

Figura 21 – Gráfico representativo do teste da distância percorrida em 6 minutos – Comparação 03 (MPMS vs MPMS + D)

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio

Comparison: 03 Marcapasso multissítio versus Marcapasso multissítio + Cardiodesfibrilador

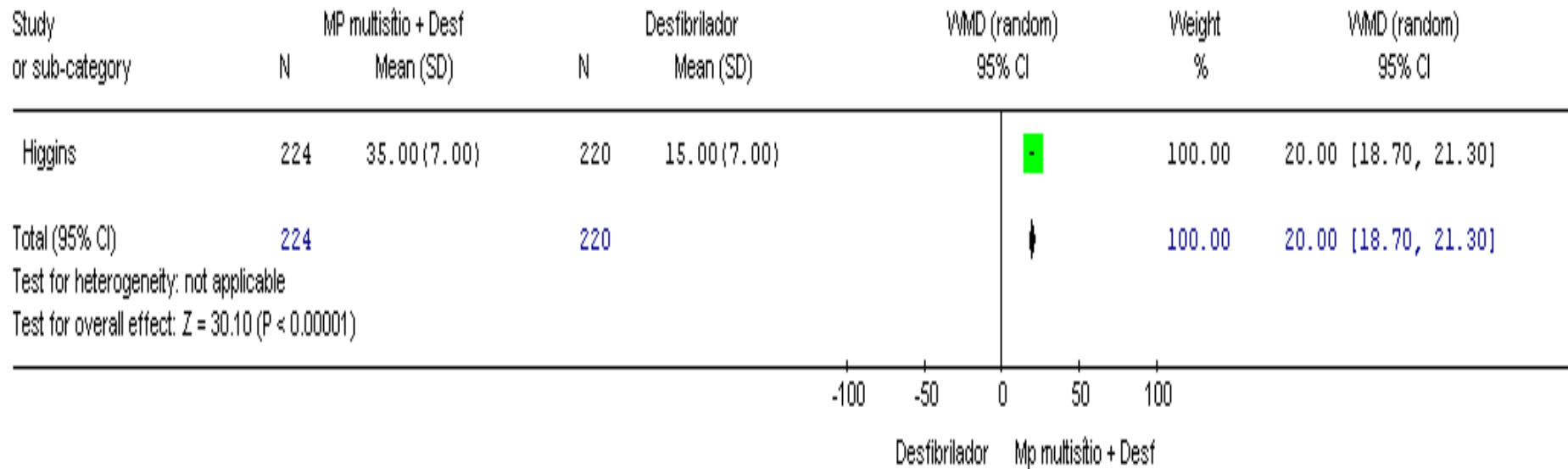
Outcome: 01 Teste da distância percorrida em 6 minutos



O desfecho na comparação 04, marcapasso multissítio mais desfibrilador (MPMS + D) versus desfibrilador, apareceu em um estudo ⁴⁸ e a análise mostrou diferença estatisticamente significativa para o grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 18.70, 21.30 (figura 22).

Figura 22 – Gráfico representativo do teste da distância percorrida em 6 minutos – Comparação 04 (MPMS + D vs D).

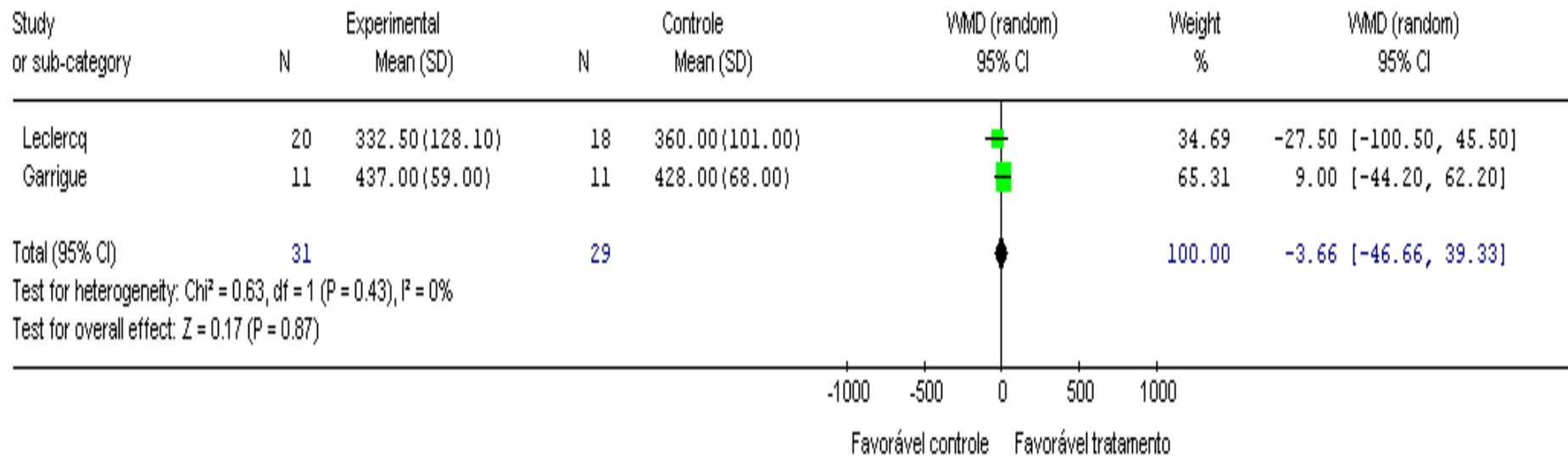
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 04 Marca-passo multissítio + Desfibrilador versus Desfibrilador
 Outcome: 04 Teste da distância percorrida em 6 minutos



Na comparação 05, marcapasso multissítio (MPMS) versus marcapasso univentricular (MPUV), há dois estudos^{49, 50} que não mostram diferença estatística entre os grupos, intervalo de confiança de -46.66, 39.33 (figura 23).

Figura 23 – Gráfico representativo do teste da distância percorrida em 6 minutos – Comparação 05 (MPMS vs MPUV)

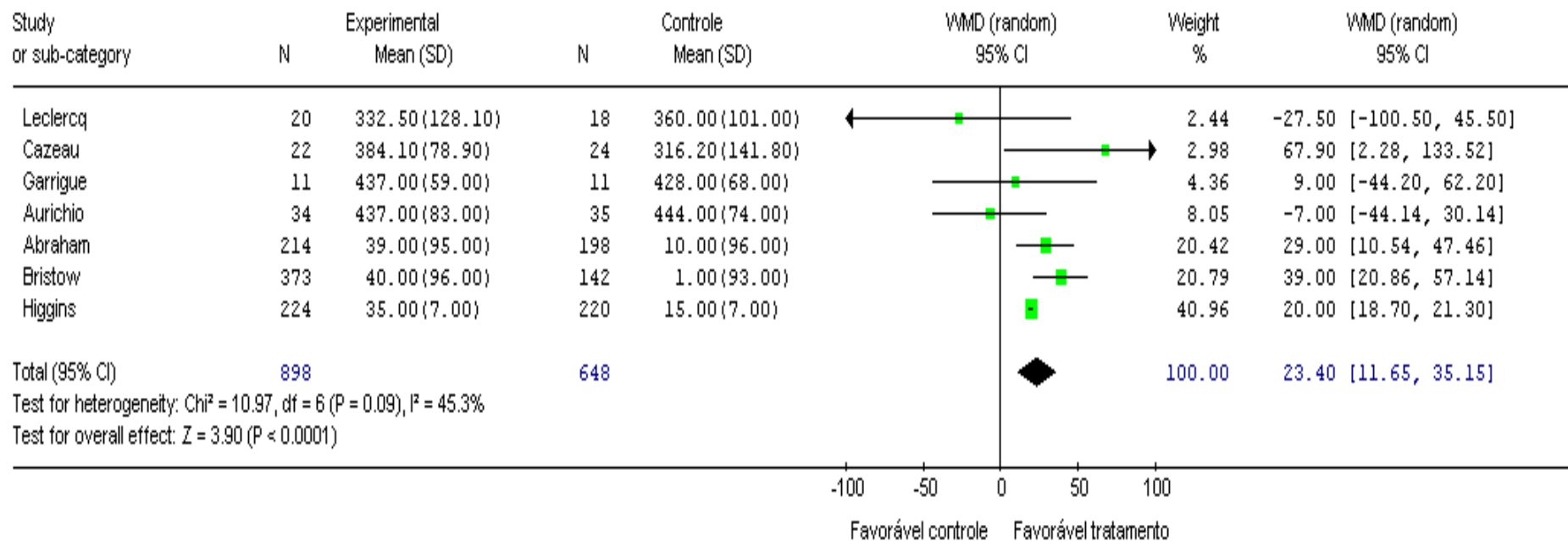
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 05 Marcapasso multissítio vs marcapasso univentricular (Fibrilação atrial)
 Outcome: 02 Teste da distância percorrida em 6 minutos



Na comparação do MPMS vs qualquer grupo controle este desfecho foi analisado por sete estudos ^{46, 47, 45, 50, 52, 49, 48} com significância estatística para o grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 11.65, 35.15 (figura 24).

Figura 24 – Gráfico representativo do teste da distância percorrida em 6 minutos – Comparação do MPMS vs qualquer grupo controle.

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 06 Marcapasso multissítio versus Controle (qualquer)
 Outcome: 05 Teste da distância percorrida em 6 minutos

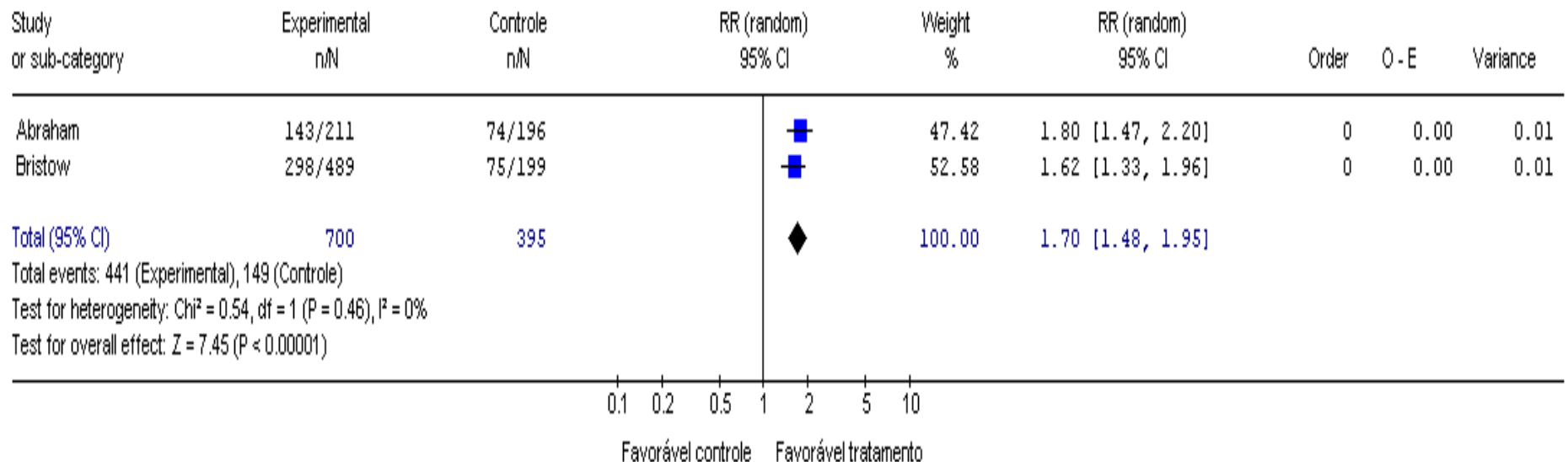


Melhora da classe funcional

Este desfecho foi referido em todas as comparações, menos na 05 (fibrilação atrial com grupo controle marcapasso univentricular). Na comparação 01, marcapasso multissítio (MPMS) versus grupo controle farmacológico, dois estudos ^{45, 46} mostraram este desfecho, com diferença estatística favorável ao grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 1.48, 1.95, Risco Relativo (RR) de 1.70, diferença de risco de 0.26 e número necessário para tratar de 4 (figura 25).

Figura 25 – Gráfico representativo da melhora da classe funcional (NYHA) – Comparação 01 (MPMS vs Farmacológico)

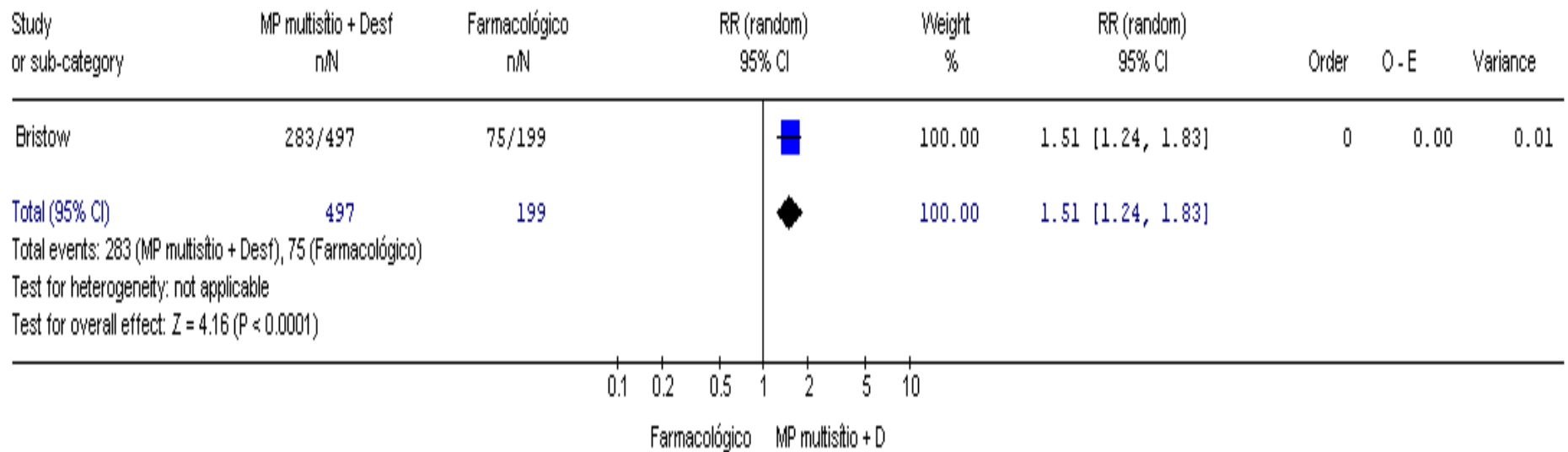
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 01 Marcapasso multissítio versus Farmacológico
 Outcome: 05 classe funcional (dados dicotômicos)



Na comparação 02, marcapasso multissítio (MPMS + D) versus grupo controle farmacológico, um estudo ⁴⁵ mostrou este desfecho, com diferença estatística favorável ao grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 1.24, 1.83, Risco Relativo (RR) de 1.51, diferença de risco de 0.19 e número necessário para tratar de 5 (figura 26).

Figura 26 – Gráfico representativo da melhora da classe funcional – Comparação 02 (MPMS + D vs farmacológico)

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 02 Marca-passo multissítio + desfibrilador versus Farmacológico
 Outcome: 05 Classe funcional (NYHA)



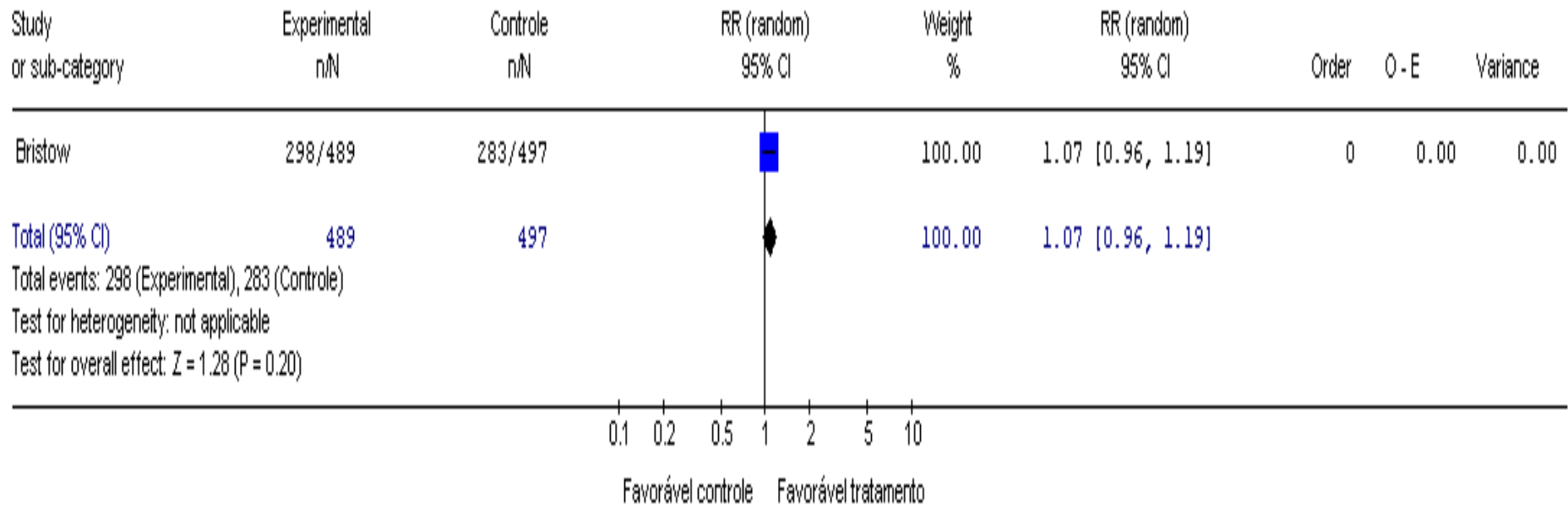
Este desfecho foi referido na comparação 03, MPMS versus MPMS + D, por um estudo ⁴⁵ que não mostrou diferença estatística para qualquer grupo, intervalo de confiança de 0.96, 1.19 (figura 27).

Figura 27 – Gráfico representativo da melhoria da classe funcional – Comparação 03 (MPMS + D vs farmacológico)

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio

Comparison: 03 Marcapasso multissítio versus Marcapasso multissítio + Cardiodesfibrilador

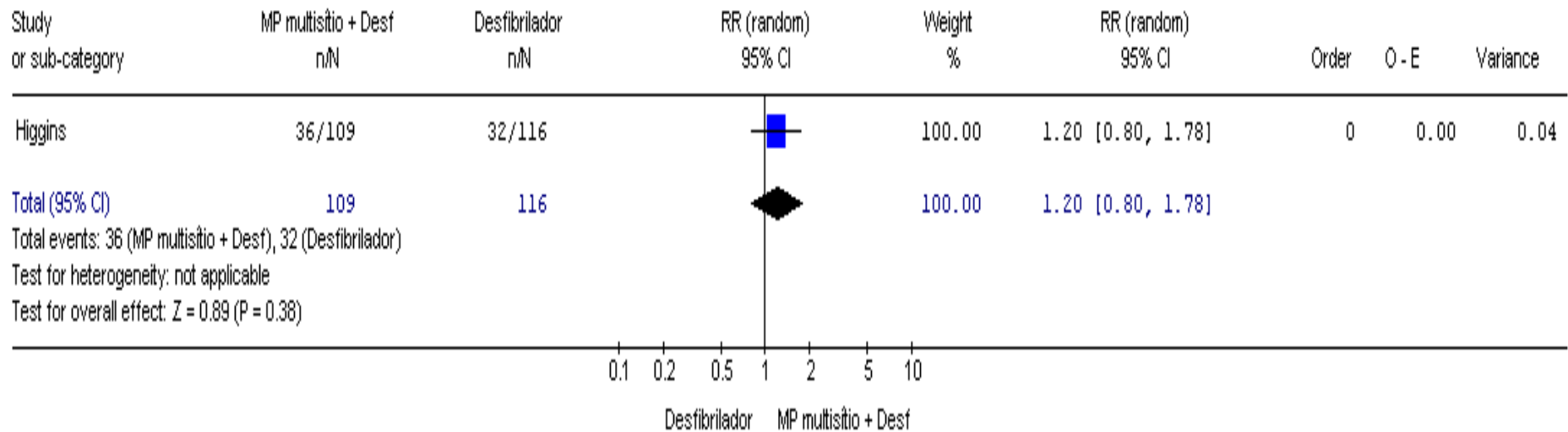
Outcome: 02 Classe funcional



Somente um estudo ⁴⁸ apresentou este desfecho na comparação 04, MPMS + D versus D, sem significância estatística para nenhum grupo, intervalo de confiança de 0.80, 1.78 (figura 28).

Figura 28 – Gráfico representativo da melhoria da classe funcional – Comparação 04 (MPMS + D vs D)

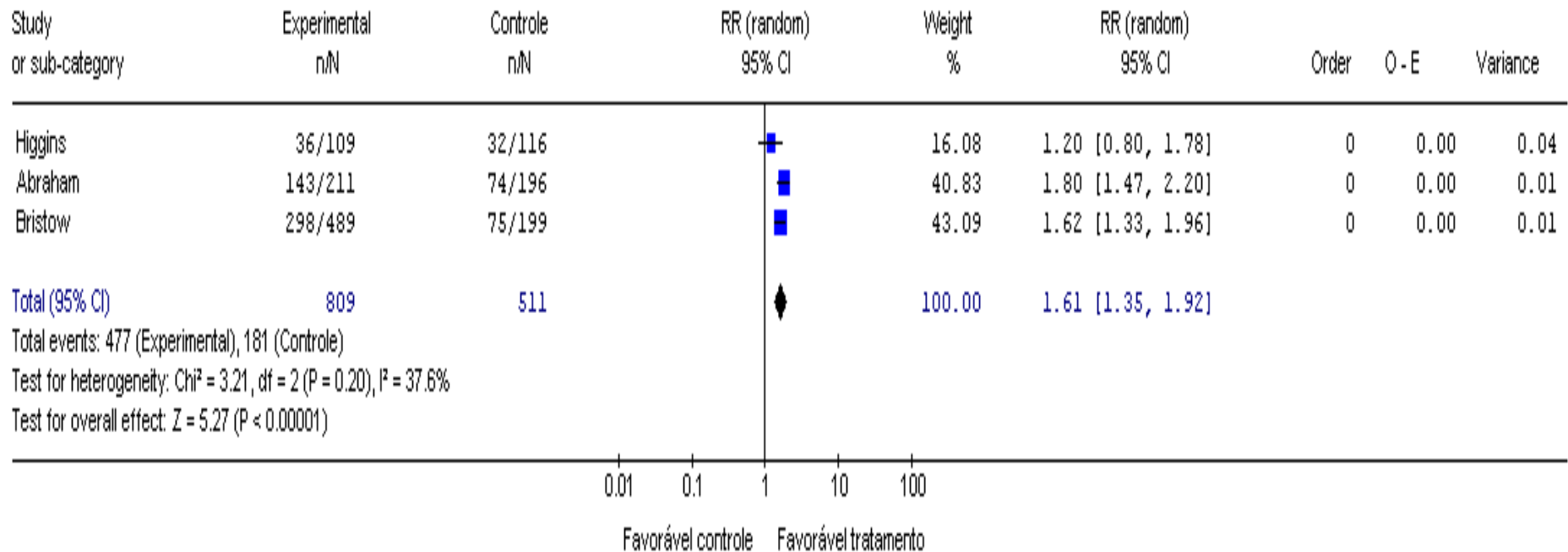
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 04 Marca-passo multissítio + Desfibrilador versus Desfibrilador
 Outcome: 05 Classe funcional



Na comparação 06, MPMS versus qualquer controle, três estudos^{46, 45, 48} apresentaram o desfecho classe funcional, com diferença estatística favorável ao grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de 1.35, 1.92, Risco Relativo (RR) de 1.61, diferença de risco (DR) de 0.20 e número necessário para tratar (NNT) 5 (figura 29). Os dados do estudo de Bristow⁴⁴ incluídos nesta metanálise são os da comparação 01 (MPMS vs Farmacológico).

Figura 29 – Gráfico representativo da melhoria da classe funcional – Comparação do MPMS vs qualquer grupo controle.

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multistímulo
 Comparison: 06 Marcapasso multistímulo versus Controle (qualquer)
 Outcome: 07 Classe funcional (dados dicotômicos)

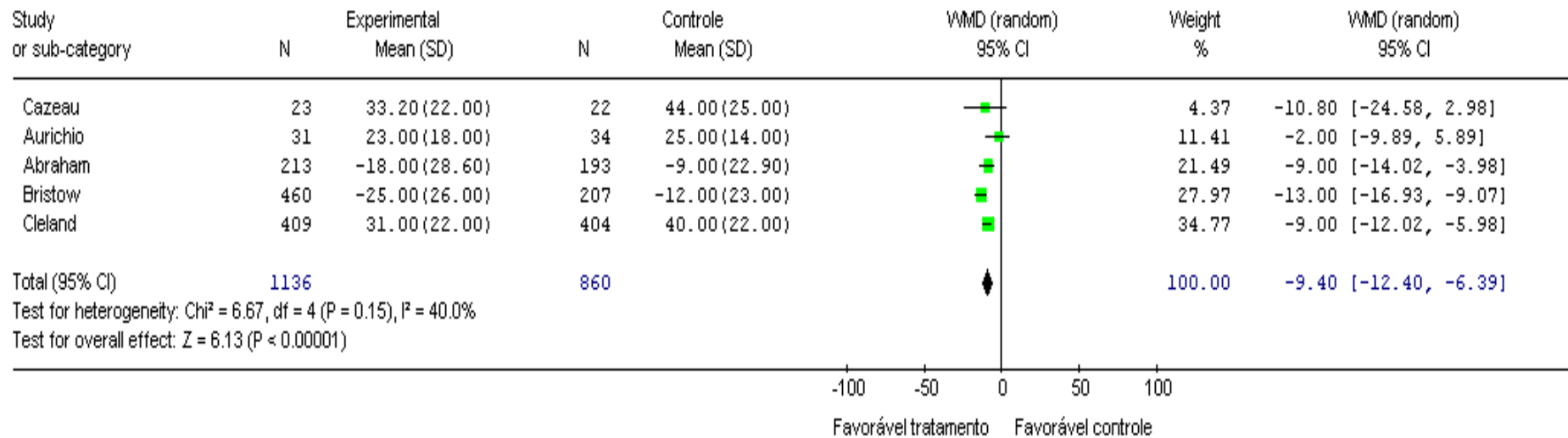


Qualidade de vida

Todas as comparações tiveram este desfecho. Na comparação 01, MPMS versus grupo controle farmacológico, cinco estudos^{52, 47, 46, 45, 53} apresentaram este desfecho em dados contínuos, com metanálise favorável ao grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de -12.40, -6.39 (figura 33).

Figura 30 – Gráfico representativo da qualidade de vida – Comparação 01 (MPMS vs farmacológico)

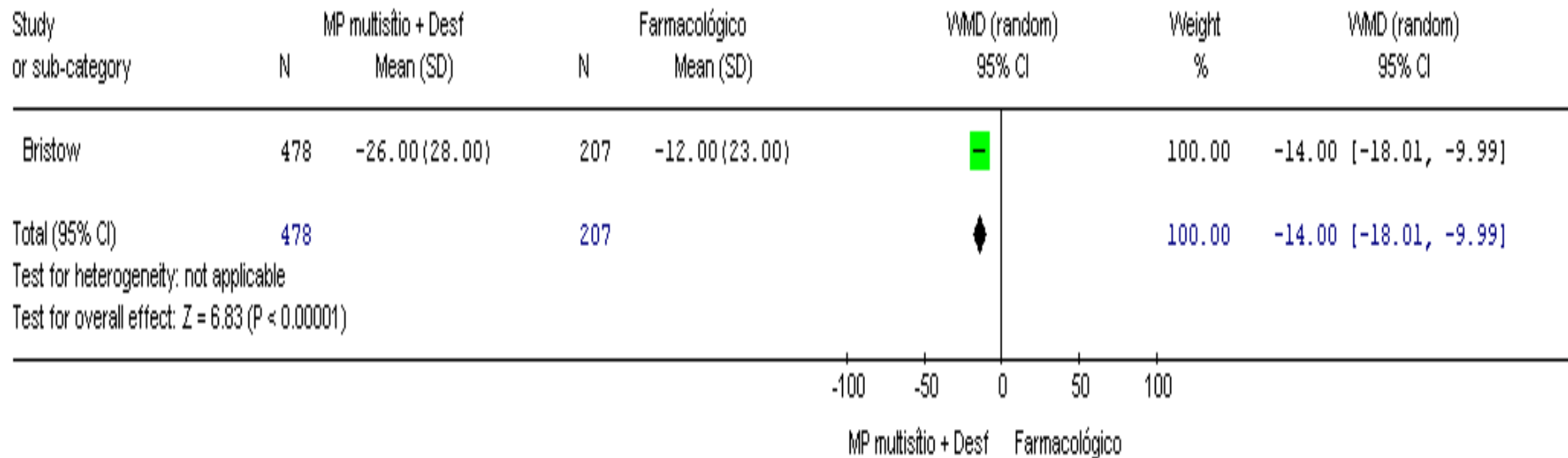
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 01 Marcapasso multissítio versus Farmacológico
 Outcome: 07 Qualidade de vida



Na comparação 02, marcapasso multissítio mais desfibrilador (MPMS + D) versus grupo controle farmacológico, um estudo ⁴⁵ apresentou este desfecho, com significância estatística para o grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de -18.01, -9.99 (figura 34).

Figura 31 – Gráfico representativo da qualidade de vida – Comparação 02 (MPMS + D vs farmacológico).

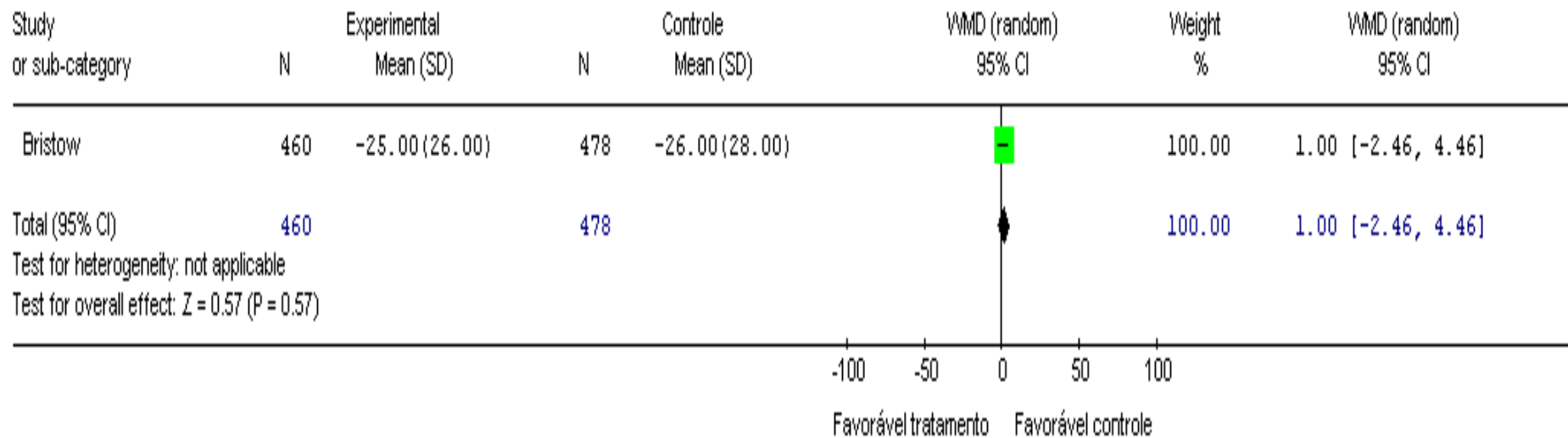
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 02 Marca-passo multissítio + desfibrilador versus Farmacológico
 Outcome: 06 Qualidade de vida



Na comparação 03, marcapasso multissítio (MPMS) versus marcapasso multissítio mais desfibrilador (MPMS + D), um estudo ⁴⁵ apresentou dados para análise, sem diferença estatística favorável para nenhum grupo, intervalo de confiança (IC) de -2.46, 4.46 (figura 35).

Figura 32 – Gráfico representativo da qualidade de vida – Comparação 03 (MPMS vs MPMS + D)

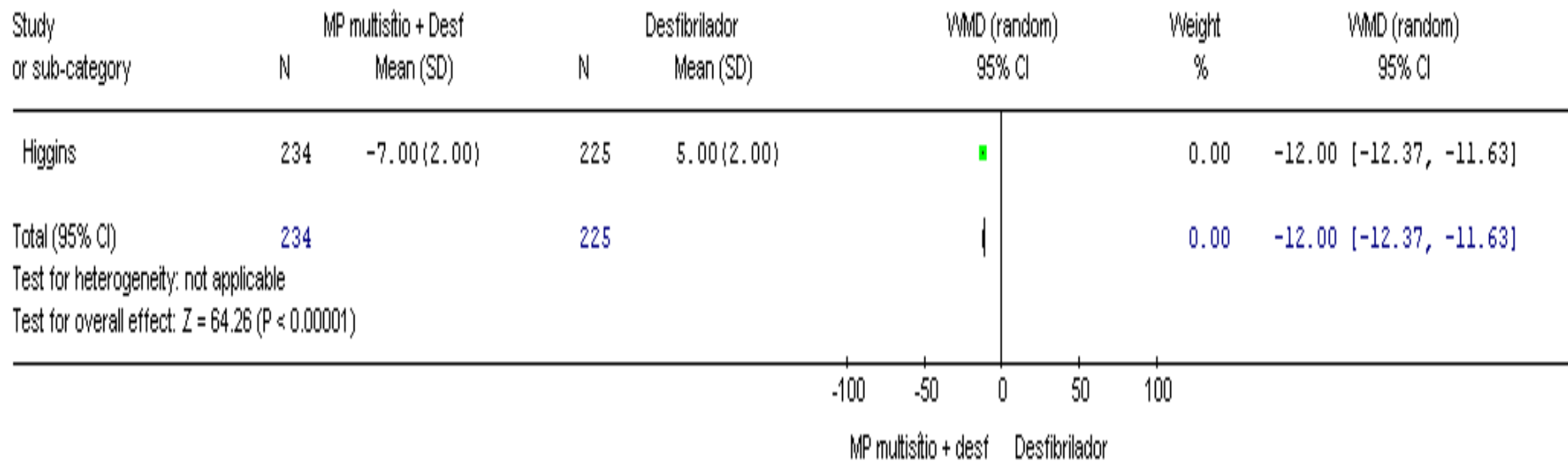
Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 03 Marcapasso multissítio versus Marcapasso multissítio + Cardiodesfibrilador
 Outcome: 03 Qualidade de vida



Neste desfecho, a comparação 04 [marcapasso multissítio mais desfibrilador (MPMS +D) versus desfibrilador (D)], mostra um estudo ⁴⁸ com significância estatística para o grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de -12.37, -11.63 (figura 36).

Figura 33 – Gráfico representativo da qualidade de vida – Comparação 04 (MPMS + D vs D).

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 04 Marca-passo multissítio + Desfibrilador versus Desfibrilador
 Outcome: 06 Qualidade de vida



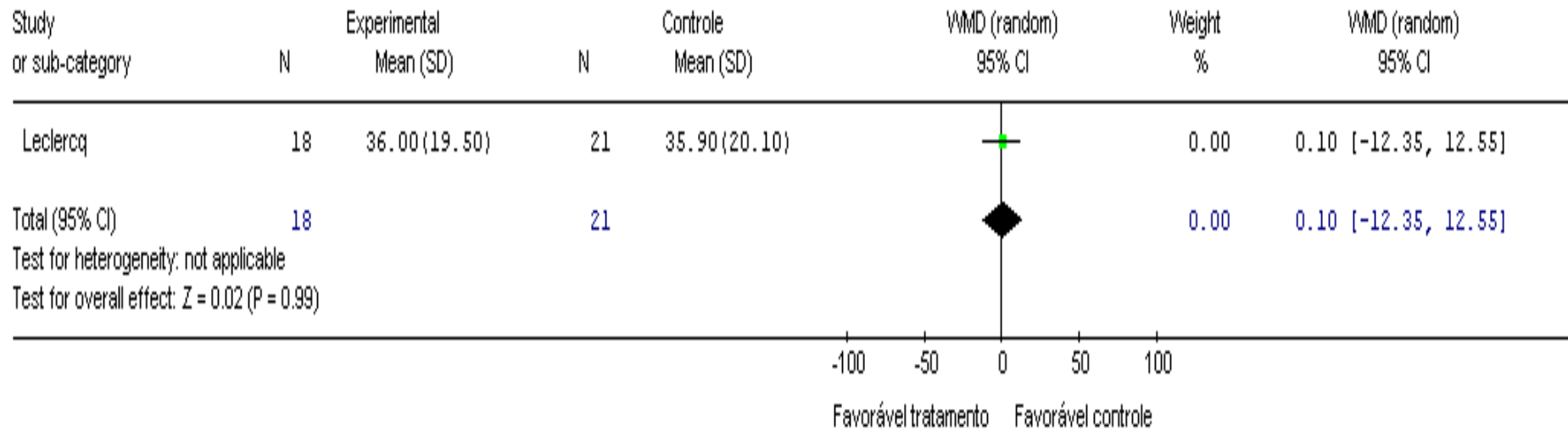
Na comparação do marcapasso multissítio (MPMS) com marcapasso univentricular (MPUV), o desfecho qualidade de vida aparece em um estudo ⁵⁰ sem diferença estatística para nenhum grupo, intervalo de confiança (IC) de -12.35, 12.55 (figura 37).

Figura 34 – Gráfico representativo da qualidade de vida – Comparação 05 (MPMS vs MPUV)

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio

Comparison: 05 Marcapasso multissítio vs marcapasso univentricular (Fibrilação atrial)

Outcome: 03 Qualidade de vida



Nesta comparação do marcapasso multissítio (MPMS) com qualquer controle há metanálise com sete estudos ^{45, 46, 47, 52, 53, 48, 50} com significância estatística para o grupo experimental, intervalo de confiança (IC) de -12.36, -7.39 (figura 38).

Figura 35 – Gráfico representativo da qualidade de vida – Comparação do MPMS vs qualquer grupo controle.

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 06 Marcapasso multissítio versus Controle (qualquer)
 Outcome: 08 Qualidade de vida

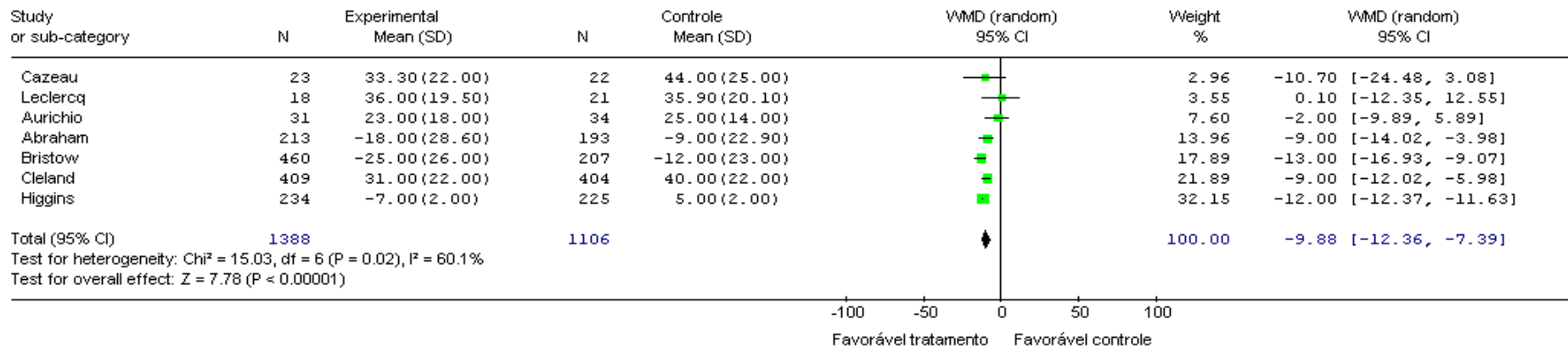


Figura 36 - Gráfico representativo da heterogeneidade estatística ($I^2 = 60.1\%$) demonstrada no *Funnel Plot* relativo a figura 35. Os dois estudos fora do funil foram identificados: Higgins ⁴⁸ e Aurichio ⁴⁷ (ambos incluíram pacientes em classe funcional II)

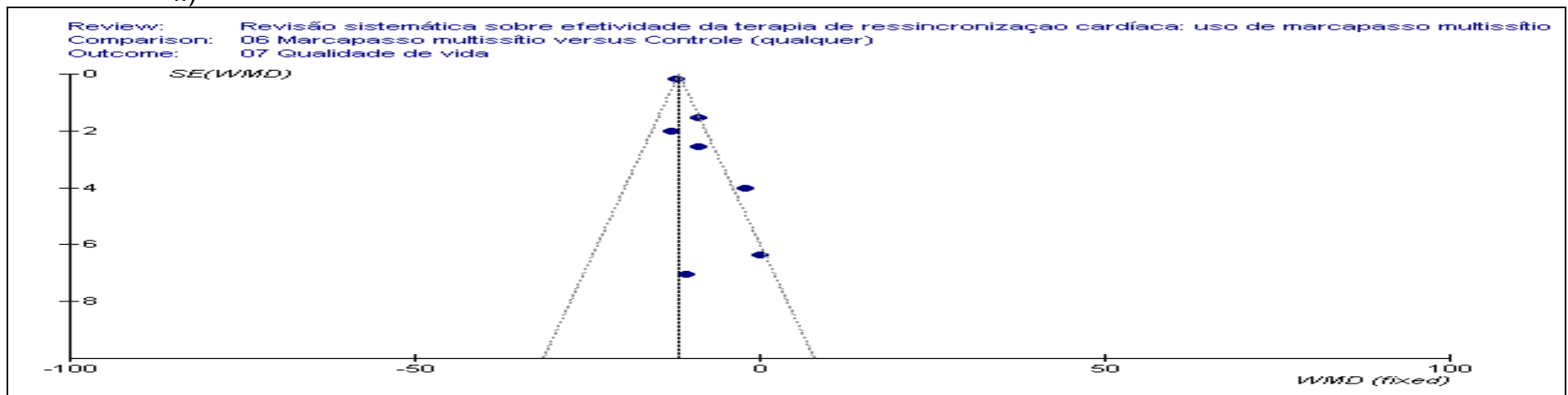


Figura 37 – Gráfico representativo do desfecho qualidade de vida sem o estudo de Higgins⁴⁸ e Aurichio⁴⁷

Review: Revisão sistemática sobre efetividade da terapia de ressincronização cardíaca: uso de marcapasso multissítio
 Comparison: 06 Marcapasso multissítio versus Controle (qualquer)
 Outcome: 08 Qualidade de vida

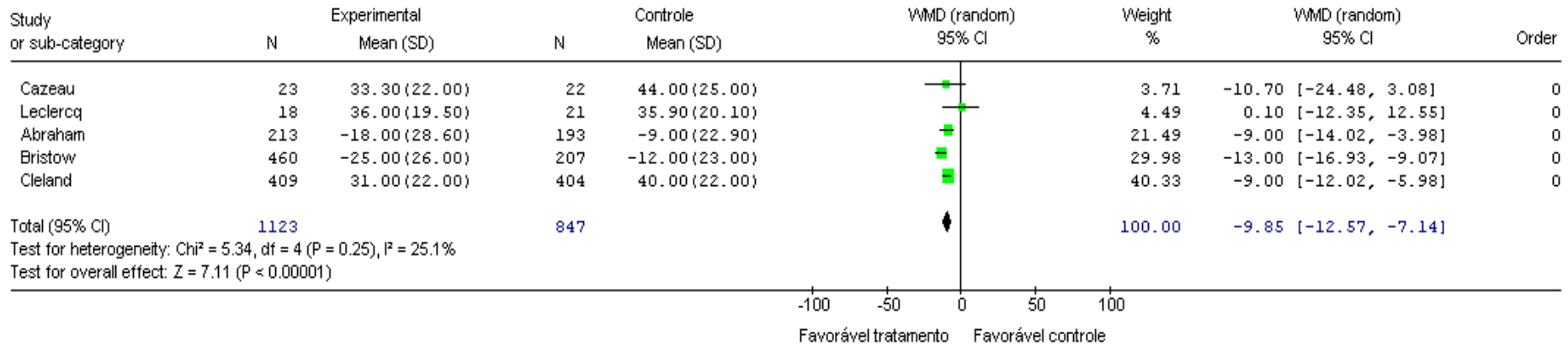
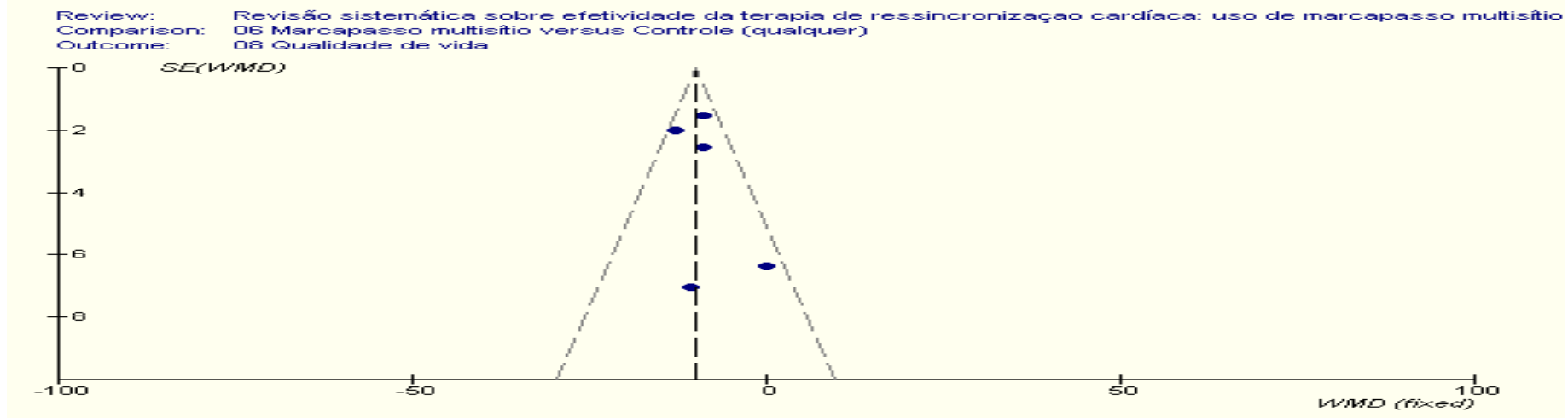


Figura 38 - Gráfico representativo do Funnel Plot relativo a figura 37 - Homogeneidade estatística (I²= 44.2%) após a retirada do estudo de Higgins⁴⁸ e Aurichio⁴⁶



Resumo dos resultados Comparação do MPMS com qualquer controle

Marcapasso multissítio

Todos os controles com desfechos comuns

- 1) Mortalidade por todas as causas RRA 4% NNT 25 IC 0.53, 0.79
- 2) Mortalidade por falência cardíaca IC 0.56, 1.04
- 3) Hospitalização por falência cardíaca RRA 9% NNT 11 IC 0.40, 0.90
- 4) Morte súbita RRA 1% NNT 100 IC 0.29, 0.99
- 5) Teste da distância percorrida em 6 min IC 11.65, 35.15
- 6) Classe funcional RRA 20% NNT 5 IC 1.45, 3.82
- 7) Qualidade de vida IC -12.36, -7.39

5 DISCUSSÃO

Quando se acrescentou à terapia medicamentosa a terapia de ressincronização cardíaca, houve modificação da morbidade com redução de 9% nas hospitalizações de origem cardíaca (IC= 0.40, 0.90), melhora na qualidade de vida (IC= -12.36, -7.39), no teste da distância percorrida em 6 minutos (IC= 11.65, 35.15) e na classe funcional, com redução de 20% do risco absoluto (IC= 1.45, 3.82)

Como desfecho primário e principal desta revisão, a mortalidade é expressa de várias formas: todas as causas, por falência cardíaca e por morte súbita. Dentre estas, a mortalidade por falência cardíaca, que é a expressão principal deste estudo, só foi possível ser extraída de dois estudos, cuja metanálise não mostrou significância estatística com IC= 0.56, 1.04. A mortalidade por todas as causas foi extraída de cinco estudos, mostrando redução de 4% do risco absoluto no grupo experimental, enquanto a outra forma de expressão da mortalidade, por morte súbita, extraída de dois estudos, mostrou para o grupo experimental, com redução do risco absoluto de 1%, intervalo de confiança de 0.28, 0.99. Numa avaliação comparativa entre os tipos deste desfecho, é importante destacar que o que mostrou maior redução da mortalidade (por todas as causas: 4%) teve sua metanálise realizada em duas comparações em cinco estudos, com 3028 participantes, enquanto a morte súbita, que teve redução discreta de 1% da mortalidade, teve 1272 participantes em dois estudos. O número de participantes deve ter sido determinante no resultado enquanto o grupo controle não deve ter influenciado, desde que ambos, além do farmacológico, tiveram um grupo controle com desfibrilador. Para desestabilizar este raciocínio, a mortalidade por falência cardíaca apresentou número maior de participantes (1716 pacientes) que a por morte súbita, com um número inferior à mortalidade por todas as causas, porém sem significância estatística. Como a proposta intervencional deste estudo está direcionada para a insuficiência cardíaca, é possível inferir que a ressincronização cardíaca, através do marcapasso multissítio, é ineficaz, nas circunstâncias apresentadas nesta revisão, para alterar a progressão para mortalidade. É difícil interpretar isto na prática médica, pois a morte súbita pode ocorrer por progressão da insuficiência cardíaca sem internação, oligossintomática por excessiva auto-restrição física, enquanto que uma internação com suposta insuficiência cardíaca progressiva poderia ser resultado de

distúrbios elétricos agudos importantes, dependendo do uso de medicamentos, ou da falta de, em pacientes antes estáveis.

Quando se compara os desfechos comuns do grupo experimental MPMS versus farmacológico com os do grupo experimental MPMS + D versus o mesmo grupo controle farmacológico, percebe-se que os resultados são semelhantes, com leve vantagem ao grupo experimental sem desfibrilador. Isto também é percebido quando se compara o MPMS no grupo experimental e colocamos o MPMS + D no grupo controle: três desfechos sem diferença estatisticamente significativa para nenhum dos grupos. Então é possível concluir que, independente do custo adicional do cardiodesfibrilador, não existem dados que autorizem seu uso junto com o marcapasso multissítio, se não existir uma indicação clínica específica. Na quinta comparação, quando se usou um marcapasso univentricular como grupo controle, houve redução de 21% do risco absoluto nas hospitalizações por falência cardíaca, mostrando que a estimulação biventricular melhora a sincronia contrátil do miocárdio e conseqüentemente tem-se uma melhora hemodinâmica, mas que não altera o índice de mortalidade, enquanto que a estimulação univentricular provoca dessincronia contrátil do miocárdio, piora a insuficiência cardíaca e aumenta o número de hospitalizações.

Apesar de estatisticamente significativa para o grupo experimental, a metanálise referente ao desfecho qualidade de vida mostra uma heterogeneidade estatística ($I^2 = 60.1\%$). Esta heterogeneidade desaparece quando retiramos da metanálise os estudos de Higgins ⁴⁸ e Aurichio ⁴⁷ ($I^2 = 25,1\%$). Procuramos uma heterogeneidade clínica que pudesse explicar este fato e encontramos nos dois estudos critérios de inclusão para a classe funcional II. Os demais estudos tiveram como critério de inclusão somente classes funcionais III e IV.

Os benefícios da sobrevivência com terapia de ressincronização cardíaca tornam-se aparentes após três meses da implantação porque eles aparecem através de remodelamento morfométrico do ventrículo esquerdo, diferentemente da terapia com drogas que tem impacto após dias ou semanas de uso. A terapia de ressincronização cardíaca traz os benefícios de substancial redução da morbidade (dados aqui comprovados) e diminuição da mortalidade (dados aqui não confirmados para mortalidade por falência cardíaca progressiva). Nesta revisão sistemática, os dados concordam com os de uma revisão sistemática prévia ⁵⁵, publicada em 2004, onde foram encontrados dados com significância estatística favorecendo o grupo

experimental na mortalidade por todas as causas e sem significância estatística para mortalidade por falência cardíaca progressiva. Outra revisão anterior, feita com somente quatro estudos,⁵⁴ mostra uma metanálise que analisa os efeitos na mortalidade por IC progressiva favorável ao grupo experimental e dados sem significância estatística para mortalidade por todas as causas. Os dados de duas revisões posteriores, incluindo esta com o dobro de casos estudados, dão maior poder estatístico para observação de desfechos de alta relevância clínica e econômica. Todavia, os períodos de observação da maioria dos estudos são pequenos, tornando impossível concluir sobre efetividade, eficácia e segurança dos marcapassos multissítio em longo prazo, nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

6 CONCLUSÕES

O marcapasso multissítio oferece uma melhora funcional e hemodinâmica reduzindo a morbidade. A mortalidade de causas gerais não específicas foi menor no grupo do marcapasso multissítio, sem interferir na mortalidade de origem cardíaca. O tempo reduzido da maioria dos estudos torna difícil assegurar a segurança e a eficácia da terapia de ressincronização cardíaca. Os resultados desta revisão não confirmam as hipóteses estudadas, ou seja, não foram encontradas evidências de que o marcapasso multissítio reduz a mortalidade específica de causa cardíaca.

Implicações para a prática

A implantação do marcapasso multissítio no paciente portador de insuficiência cardíaca melhora a qualidade de vida, diminuindo o número de hospitalizações, e aumenta sua autonomia física, porém não há evidências de que reduzam desfechos importantes, como mortalidade por causa cardíaca. Há necessidade de estudos com maior duração sobre as complicações do marcapasso multissítio e a relação custo benefício.

Implicações para pesquisa

Estudos de maior duração sobre efetividade, eficiência, segurança e redução dos custos deste marca-passo são necessários.

Conflito de interesses: nenhum conhecido.

7 Anexos

Anexo 1: Aprovação do comitê de ética em pesquisa da UNIFESP



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 9 de setembro de 2005.
CEP 1082/05

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a) HERNANI PINTO DE LEMOS JUNIOR

Co-Investigadores: Alvaro Nabig Atallah

Disciplina/Departamento: Medicina de Urgência/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **"Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados sobre terapia de ressincronização cardíaca: uso do marca-passo multisítio"**.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Revisão de literatura - metanálise.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: sem risco, sem procedimento invasivo.

OBJETIVOS: Verificar se a implantação do marca passo multisítio no paciente com insuficiência cardíaca congestiva influi na taxa de mortalidade.

RESUMO: Será realizada revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, no Centro de Estudos de Medicina Interna e Terapêutica, Centro Cochrane do Brasil. Serão pesquisados estudos controlados randomizados, em pacientes submetidos a implantação de marca-passo multisítio comparando com somente terapia farmacológica, ou marca-passo multisítio com cardiodesfibrilador ou marca-passo univentricular. Serão utilizadas estratégias de busca: eletrônica, comunicação pessoal, busca manual e contato com indústrias..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Estudo de revisão sistemática de literatura sobre implantação de marca passo multisítio em paciente com insuficiência cardíaca congestiva..

MATERIAL E MÉTODO: Descreve as estratégias de busca utilizada, sem contato com paciente.

TCLE: Não se aplica.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: sem financiamento externo - R\$ 6770,00.

CRONOGRAMA: 3 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: não envolve obtenção de título acadêmico.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 04/09/2006 e 30/08/2007.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

Anexo 2

Formulário para avaliação dos critérios de inclusão**Avaliação inicial dos estudos**

Estudo

ID: _____ Data: _____

__/__/__

Título resumido: _____

Referência(s): _____

Tipos de estudos

. O tratamento foi alocado aleatoriamente?

Sim ()

Não ()

Indeterminado()

Tipos de participantes

. Os participantes eram apropriados para a resposta da pergunta da pesquisa?

Sim ()

Não ()

Indeterminado ()

Tipos de intervenções. A intervenção é claramente definida?

Sim ()

Não ()

Indeterminada ()

. Quais são os grupos de comparações?

Grupo Experimental: _____

Grupo Controle: _____

Geração do sigilo da alocação

	Categoria	Geração do sigilo de alocação
A	Significa que o processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração seqüencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado on line; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados; outras maneiras que pareçam oferecer uma alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez a alocação não esteja envolvida na sua utilização.	
B	Significa que o processo de alocação não é descrito, mas é mencionado no texto de que o estudo é aleatório (listas ou tabelas utilizadas; envelopes, mas não qualificando o seu tipo; uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo).	
C	Significa que o processo de alocação foi inadequadamente relatado (alternância; números de prontuários; datas de nascimento; dias da semana; qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dita	
D	Significa que o estudo não é aleatório	

Anexo 3

Formulário para coleta de dados dos estudos

Informação dos estudos incluídos

Estudo ID: _____ **Data:** __/__/__

Título resumido: _____

Refêrencia(s): _____

Geração do sigilo de alocação: A: Adequado(); B: Indeterminado(); C: Inadequado; D: Não utilizado

Títulos do Revman	Informação a ser coletada
Método	Pergunta da pesquisa: Processo de geração da seqüência do tratamento: Processo de sigilo de alocação: Duração do período de seguimento pós-intervenção: Avaliação cega dos desfechos clínicos primários: Medida dos desfechos clínicos primários: Proteção contra contaminação: Local do estudo: Unidade de aleatorização: Calculo do poder estatístico: Representatividade da amostra: Avaliação pela escala de Jadad:
Participantes	Critérios de inclusão: Critérios de exclusão: Número de pacientes aleatorizados: Idade: Sexo: Gravidade da doença: Tipo de doença:
Intervenções	Tratamento: Vacina: Via de administração: Dose: Posologia: Controle: Antibiótico: Vacina: Placebo: Via de administração: Dose: Posologia: Duração:
Desfechos	Quais são: Listas de todos os desfechos estudados:
Notas	Fontes de investimento: Aprovação ética: Conflito de interesse dos autores:

Anexo 4

Formulário de coleta de dados das variáveis estudadas
Extração de dados

Estudo

ID: _____ Data: __/__/__

Título resumido _____

Referência(s): _____

Variáveis Dicotômicas

Variável	Tempo (dias)	Grupo experimental		Grupo controle	
		Desfechos	Total	Desfechos	Total

Variáveis Contínuas

Variável	Tempo (dias)	Grupo experimental			Grupo controle		
		N	Média	DP	N	Média	DP

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio padrão

8 Referências

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics - 2003 Update. Disponível em <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1200026>.
2. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.
3. DATASUS: Fonte de informações em saúde do governo brasileiro. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>
4. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: Trends in case fatality in 66,547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000;102(10):1126-31.
5. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, TU JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: A population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1689-94.
6. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Ryden L, et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart*. 2003;89(1):42-8.
7. Massie BM. 15 years of heart-failure trials: What have we learned? *Lancet*. 1998;352 Suppl 1:SI29-SI33.
8. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*. 2001;104(24):2996-3007.

9. Gheorghiade M & Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 1998;97(3):282-9.
10. HFSA guidelines for the management of patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *Congest Heart Fail*. 2000;6(1):11-39.
11. Liu P, Arnold M, Belenkie I, Howlett J, Huckell V, Ignazewski A, et al. The 2001 Canadian Cardiovascular Society consensus guideline update for the management and prevention of heart failure. *Can J Cardiol*. 2001;17 Suppl E):5E-25E.
12. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88(1):107-15.
13. Gillum RF. Epidemiology of heart failure in the United States. *Am Heart J*. 1993;126(4):1042-47.
14. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Cooper HA, Carson PE, Domanski MJ. Racial differences in the outcome of left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 1999;340(8):609-16.
15. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996;77(11):1017-20.
16. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223-25.
17. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):681-89.

18. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(8):574-81.
19. Lee WH & Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation.* 1986;73(2):257-67.
20. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation.* 1990;82(5):1730-36.
21. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1997;96(2):509-16.
22. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87(Suppl 6):VI5-V16.
23. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med.* 2001; 110 Suppl 7A:14S-36S.
24. Cohn JN, Archibald DG, Francis GS, Ziesche S, Franciosa JA, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314(24):1547-52.
25. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):303-10.

26. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35.
27. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet.* 2000;355(9215):1575-81.
28. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Bissel JP. Clinical effects of adrenergic blockade in chronic heart failure: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation.* 1998;98(12):1184-91.
29. Cohn JN & Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1667-75.
30. Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(3):463-70.
31. Medtronic Inc. Summary of safety and effectiveness: Medtronic InSync biventricular pacing system including the Insync model 8040, pulse generator, attain LV model 2187 and attain CS model 2188 leads (MIRACLE Trial). PMA: P010015, 9-51. 2001.
32. Medtronic Inc. Summary of safety and effectiveness: Insync ICD model 7272 dual chamber implantable cardioverter defibrillator with biventricular pacing for cardiac resynchronization, Attain models 2187, 2188,4189 leads. (MIRACLE ICD Trial). PMA P010031, 1-75.12-3-2001.
33. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525-33.
34. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: The Rotterdam Study. *Arch Int Med.* 2002;162(3):265-70.

35. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, Avezum A, Barreto AC, Carvalho AC, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med.* 2001; 161(19):2337-42.
36. Tandon P, McAlister FA, Tsuyuki RT, Hervas-Malo M, Dupuit R, Ezekowitz J, et al. The use of beta-blockers in a heart function clinic: insights into dosing, tolerance, and outcomes. *Arch Intern Med.* 2004;164(7): 769-74.
37. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchioni N, Marini M, et al. Left bundle branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143(3):398-405.
38. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, GoinJE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997;95(12):2660-67.
39. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, et al. Intraventricular conduction delay: A prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1999;70(2):171-8.
40. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):281-8.
41. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(4):967-73.
42. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study

Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. 1999;99(23):2993-3001.

43. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circulation*. 2000;102(25):3053-59.

44. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Heno L, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17(11 Pt 2):1974-79.

45. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac Resynchronization Therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350(21):2140-50.

46. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.

47. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(12):2110-16.

48. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42 (8):1454-9.

49. Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, Jaïs P, Kobeissi A, Gaggini G, et al. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: prospective haemodynamic study. *Heart*. 2002;87(6):529-34.

50. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall J, Ritter P, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail.* 2002;23,1780-87.
51. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: The MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* 2003;289(20):2685-94.
52. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. (MUSTIC SR). *N Engl J Med.* 2001;344(12):873-80.
53. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Fremantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure: *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49.
54. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2003;289(6):730-40.
55. McAlister F, Ezekowitz J, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, et al. Evidence Report / Technology Assessment number 106: AHRQ Publication No. 05-E001-2. November 2004.
56. Jadad AR, Moore RA, Carroll D. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.

Abstract

Systematic review of randomized controlled trials on cardiac resynchronization therapy: use of the multisite pacing.

Introduction:

Congestive heart failure is a disease with progressive morbidity and mortality although exist many drugs in use.

Objectives:

To determine in patients with symptomatic congestive heart failure the effectiveness of the cardiac resynchronization therapy.

Methods:

Search strategy: a)on line: LILACS, MEDLINE, Cochrane Centers; b) manual search; c) personal communication; d)Contact with industries. Selection criteria:- a)Types of studies: all eligible randomized controlled studies; b) Types of participants: patients with congestive heart failure and with reduced left ventricular ejection fraction; c) Intervention: cardiac resynchronization therapy with and without cardiodefibrillator compared with therapy isolated with drugs or univentricular pacemaker; d)Outcomes: mortality, hospitalization for heart failure, six-minutes walked distance test, functional status (New York Heart Association-NYHA-Class,), quality of life. Analyses: two reviewers inspected the references found independently with the search strategy, and they applied the inclusion criteria in the selected studies using the criteria of methodological quality described in Cochrane Handbook. The scale of Jadad was also used. After finding all eligible studies, the data were summarized in metanalysis.

Results:

In nine randomized clinical studies, with 3651 patient, with NYHA CLASS II, III, or IV, 100% with QRS width, the cardiac resynchronization therapy improved the six-minutes walked distance test (CI= 11.65, 35.15), the quality of life (CI= -12.36, -7.39), the functional status (CI= 1.45, 3.82, NNT= 5, Risk difference= 20%); reduced the hospitalizations for heart failure (CI= 0.40, 0.90, NNT= 11, Risk Difference= 9%), and the mortality for all causes (CI= 0.45, 0.92, NNT= 25, Risk difference= 4%); it was not seen significant differences deaths for progressive heart failure (CI=0,56, 1.04).

Conclusions:

The multisite pacing offers a functional and hemodynamic improvement reducing the morbidity and all-cause mortality, without interfering in heart failure deaths.

Bibliografia consultada

Rother, Edna Terezinha

Como elaborar sua tese: Estrutura e referências / Edna Terezinha Rother e Maria
Elisa Rangel Braga.- - São Paulo, 2001.

X, 86p

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)