

Efeitos da Estimulação Biventricular, Via Minitoracotomia, sobre o Comportamento Clínico-Funcional de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Avançada

Anísio Alexandre Andrade PEDROSA⁽¹⁾ Martino MARTINELLI FILHO⁽²⁾ Roberto COSTA⁽³⁾

Reblampa 78024-337

Pedrosa AAA, Martinelli Filho M, Costa R. Efeitos da estimulação biventricular, via minitoracotomia, sobre o comportamento clínico-funcional de pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Reblampa 2003; 16(1): 1-10.

RESUMO: A estimulação biventricular tornou-se interessante alternativa terapêutica para pacientes com disfunção ventricular e bloqueio de ramo esquerdo (BRE) não controlados pelo tratamento clínico. Os objetivos deste estudo foram avaliar o comportamento clínico e funcional a longo prazo de pacientes submetidos a estimulação biventricular, o comportamento das arritmias ventriculares e dos parâmetros funcionais diastólicos e avaliar as taxas de complicações, internação hospitalar e mortalidade. Vinte e oito pacientes com insuficiência cardíaca (IC) em classe funcional (CF) III ou IV e BRE foram estudados prospectivamente durante $22,06 \pm 12,26$ meses. A estimulação biventricular foi realizada por meio da abordagem epicárdica do ventrículo esquerdo, via minitoracotomia. Em 17 pacientes ocorreu melhora funcional significativa da IC, assim como aumento da distância média percorrida no teste de 6 minutos (23,6%), incremento da fração de ejeção (FE) (26,5%), redução da densidade de extra-sístole ventricular (EV)/24h (87,2%) e taquicardia ventricular não sustentada (TVNS)/24h (90%), com redução do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE) (4,5%) e da duração do QRS (10%). Registrou-se ainda redução significativa do parâmetro tempo para o enchimento diastólico máximo (T/PFR) na ventriculografia radioisotópica (13%), incremento do parâmetro taxa de enchimento diastólico máximo (PFR) (26%) e redução da taxa de internação por IC (63%). A fibrilação atrial foi responsável por descompensação clínica em 16 pacientes e dois apresentaram taquicardia ventricular sustentada. Até o final do seguimento ocorreram sete óbitos, sendo dois súbitos e três por IC progressiva. A análise de regressão logística univariada revelou associação estatística entre $FE < 16\%$, $PFR < 0,560$ VDF/s, duração do complexo QRS > 188 ms e a maior ocorrência de óbitos. O PFR revelou-se um fator independente preditivo da mortalidade.

DESCRITORES: estimulação cardíaca artificial, estimulação multi-sítio, insuficiência cardíaca, mortalidade.

(1) Médico assistente do grupo de marcapassos do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e doutor em cardiologia pela FMUSP.

(2) Professor livre-docente pela FMUSP e médico supervisor da Clínica de Marcapassos do InCor do HCFMUSP.

(3) Professor livre-docente pela FMUSP e diretor da Unidade de Estimulação Cardíaca e Marcapasso do InCor do HCFMUSP.

Endereço para correspondência: Rua Madre Cabrini, 332 /13-A, CEP: 04020-900. São Paulo – SP. Brasil

Trabalho encaminhado à Reblampa para obtenção do título de especialista do Deca-SBCCV, recebido em 11/2002 e publicado em 03/2003.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um sério problema mundial de saúde pública. Acomete pelo menos 15 milhões de pessoas e, apesar de todos os avanços terapêuticos, cursa com elevada mortalidade, sobretudo porque o transplante cardíaco, tratamento ideal para os casos avançados, é pouco realizado.

O transplante cardíaco vem demonstrando resultados satisfatórios, com redução significativa da mortalidade e extraordinária melhora da qualidade de vida. Entretanto, em todo o mundo ainda há oferta reduzida de doadores e falta relativa de centros de referência habilitados para a sua realização.

Diferentes técnicas cirúrgicas para o tratamento da insuficiência cardíaca refratária, tais como cardiomioplastia, ventriculectomia parcial, reconstrução do complexo valvar mitral e emprego de coração artificial não foram até o momento consagradas, quer por apresentarem resultados desanimadores, quer por carecerem de melhor desenvolvimento. Nessa segunda condição inclui-se a estimulação cardíaca artificial, introduzida há cerca de 10 anos com o uso do marca-passo atrioventricular com intervalo atrioventricular (IAV) empiricamente ajustado¹. Em seguida desenvolveram-se diferentes técnicas para estimulação ventricular multi-sítio, cujos resultados definitivos ainda serão avaliados².

Historicamente, Wilensky³ demonstrou que 82% dos pacientes com insuficiência cardíaca grave que evoluíram para óbito apresentavam aumento significativo da duração do complexo QRS ($p < 0,0001$), sendo que em 29% dos casos a piora hemodinâmica associou-se à presença de BRE. Grines e Xiao^{4,5} demonstraram as conseqüências hemodinâmicas da ativação ventricular anormal (distúrbio da condução intraventricular) na miocardiopatia dilatada, observando aumento da regurgitação mitral, piora da pressão de pulso, da contratilidade, e do relaxamento do ventrículo esquerdo (VE), alterações estreitamente correlacionadas com o aumento da duração do complexo QRS causados pelo assincronismo interventricular e perda da contração septal.

Em um ensaio agudo, Rosenqvist^{6,7} demonstrou que a estimulação atrial isolada (AAI) é significativamente superior às que envolvem o ventrículo direito (VD), ou seja, atrioventricular sincronizada (DDD) e ventricular isolada (VI). Sugeriu que a piora hemodinâmica decorre de alteração da seqüência de ativação ventricular e movimento paradoxal do septo, que comprometem a função sistólica (global e regional) e o relaxamento ventricular, aumentando assim a mortalidade de pacientes com IC submetidos à estimulação convencional (49% versus 15%). Grines^{4,8} observou que a estimulação cardíaca artificial através do VD proporciona aumento da duração do complexo QRS (morfologia de bloqueio de ramo esquerdo

(BRE)), piora da função sistólica, redução do débito cardíaco, alterações do relaxamento ventricular, aumento do estresse de parede e conseqüente piora da função diastólica do ventrículo esquerdo.

A partir desses estudos, surgiram questionamentos a respeito do papel da estimulação convencional (VD) na manutenção ou na piora da insuficiência cardíaca, e Baller⁹ corroborou esses aspectos negativos da estimulação em VD ao demonstrar redução de 18% do consumo miocárdico. Por outro lado, a performance cardíaca melhorou 41% sob estimulação AAI, quando comparada à estimulação DDD no VD.

Esses achados levaram Bakker¹⁰ a relatar pela primeira vez o papel da estimulação biventricular em portadores de disfunção ventricular grave e BRE, procedimento denominado ressincronização cardíaca, tendo observado surpreendente melhora da classe funcional de IC e da fração de ejeção (FE) do VE. Esse fato foi comprovado por Cazeau¹¹ que observou resultados favoráveis da estimulação biventricular, com aumento de 25% do débito cardíaco, redução de 23% da pressão capilar pulmonar, redução do tempo de contração ventricular esquerda e aumento do tempo de enchimento ventricular. Leclercq¹² observou melhora do consumo de oxigênio (VO_2 max. de $11,2 \pm 3$ para $15,3 \pm 3$ - $p < 0,0001$), além de aumento do tempo de exercício ($6,3 \pm 1,6$ para $8,6 \pm 5$ min - $p < 0,0001$), sob estimulação biventricular.

Em um estudo agudo, Auricchio¹³ demonstrou que a duração do complexo QRS > 150 ms é um marcador isolado de boa resposta hemodinâmica à estimulação biventricular, com melhora significativa da função sistólica do VE. As modificações neuro-humorais promovidas pela estimulação biventricular foram estudadas por Saxon¹⁴, que demonstrou redução acima de 40% nos níveis da norepinefrina em 57% dos pacientes sob estimulação biventricular, associado à melhora da classe funcional de IC.

Entretanto, não se confirmou completamente a expectativa de que a estimulação com cabo-eletrodo endovenoso via seio coronário seria tão efetiva quanto a epicárdica via toracotomia, com a vantagem de ser menos invasiva. Cerca de 15 a 25% dos procedimentos programados para abordagem endovenosa ainda deixam de ser realizados por problemas técnicos¹⁵. Além de dificuldades de fixação do cabo-eletrodo nas veias laterais, deslocamento intra-operatório e perfuração aguda de seio coronário, variações anatômicas das veias cardíacas e presença de veia cava esquerda persistente freqüentemente impedem a realização do procedimento.

OBJETIVOS

Este estudo desenhado em 1996, quando se dispunha apenas da técnica de ressincronização cardíaca por toracotomia, objetivou: a) avaliar o compor-

tamento clínico e funcional a longo prazo de pacientes com insuficiência cardíaca avançada e BRE, comparando com os achados das condições basal e sob estimulação convencional; b) estudar o comportamento das arritmias ventriculares, tentando correlacioná-lo com a mortalidade súbita; c) definir, sob estimulação biventricular, o comportamento de parâmetros funcionais diastólicos, possivelmente determinantes do remodelamento do VE; d) estabelecer o comportamento da estimulação convencional versus biventricular em relação aos valores de limiares de estimulação; e) avaliar as taxas de complicações clínicas, cirúrgicas e de internação hospitalar por insuficiência cardíaca; e finalmente f) avaliar a taxa de mortalidade cardíaca e súbita, além de estabelecer fatores preditivos de mortalidade.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente, de modo consecutivo e randomizado, 28 pacientes com insuficiência cardíaca avançada, classe funcional (Cf) III ou IV (segundo critérios da New York Heart Association) e BRE admitidos no Instituto do Coração (InCor - HCFMUSP) a partir de fevereiro de 1997. Foram incluídos no estudo somente pacientes sob terapêutica medicamentosa otimizada para IC, com qualquer cardiopatia e após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram excluídos pacientes com doenças sistêmicas graves (doença neoplásica, insuficiência renal crônica dialítica, síndrome isquêmica instável, doença pulmonar grave), sobrevida estimada inferior a seis meses ou menores de 18 anos de idade.

Vinte e quatro pacientes eram do sexo masculino (85,6%), com idade variando de 26 a 77 anos e média de 55,12 anos. Nove apresentavam cardiopatia chagásica, nove isquêmica, sete idiopática, dois hipertensiva e um alcoólica. Apenas dois apresentavam ritmo de fibrilação atrial (FA) no eletrocardiograma (ECG) de repouso, sendo que os demais estavam em ritmo sinusal quando foram incluídos no estudo.

Após a inclusão no estudo, sob consentimento livre documentado, todos os pacientes foram submetidos a implante de marcapasso biventricular. Em apenas dois casos de fibrilação atrial crônica não foi realizada a estimulação atrial concomitante. Em seguida, foi realizada a randomização da programação do modo de estimulação do marcapasso (DDD convencional x DDD biventricular).

Três e seis meses após o implante foram realizadas reprogramações do modo de estimulação do marcapasso (cruzamento). Para análise das variáveis estudadas foram consideradas as seguintes condições: a) basal ou pré-implante do marcapasso; b) estimulação convencional, sob estimulação de átrio/ventrículo direito e c) estimulação biventricular, sob estimulação de átrio/ventrículo direito e esquerdo (simultâneos).

Na condição basal, os pacientes foram submetidos a avaliação da classe funcional de IC (NYHA), teste de caminhada de seis minutos, medida da duração do complexo QRS no ECG de repouso e diâmetro diastólico do VE e átrio esquerdo (AE) ao ecocardiograma. Foi também realizada ventriculografia radioisotópica de VE ("Gated"), com análise da fração de ejeção e de parâmetros diastólicos "peak filling rate" (PFR) e "time to peak filling rate" (T/PFR), classificação da arritmia ventricular (densidade e complexidade em 24h) e taxa de internações por IC descompensada no ano subsequente à data do implante.

Sob estimulação convencional (VD isolado), realizaram-se avaliações da classe funcional de IC (NYHA), teste de caminhada de 6 minutos, medida da duração do complexo QRS no ECG e análise da fração de ejeção e de parâmetros diastólicos (PFR e T/PFR) por meio da ventriculografia radioisotópica, no período mínimo de três meses.

Sob estimulação biventricular, que correspondeu ao período mínimo de três meses após o cruzamento, realizaram-se avaliações da classe funcional de IC, teste de caminhada de seis minutos, duração do complexo QRS ao ECG, fração de ejeção e parâmetros diastólicos por meio da ventriculografia radioisotópica, diâmetro diastólico do VE e AE no ecocardiograma, além da avaliação da arritmia ventricular (densidade e complexidade ao Holter). Após um ano sob essa mesma condição foram realizadas: avaliação da classe funcional de IC, teste de caminhada de seis minutos, taxa de internação por IC/ano e análise dos óbitos ao final do estudo.

Em relação à técnica cirúrgica, os cabo-eletrodos de fixação ativa (OSYPKA modelo VY-66) foram implantados no apêndice atrial direito e na ponta de VD por punção da veia subclávia esquerda ou por dissecação da veia axilar. A seguir, realizou-se minitoracotomia lateral esquerda no 5º espaço intercostal, localizando-se a artéria descendente anterior. A partir desta, caminhou-se no sentido mais superior e lateral possível da parede basal do VE. Neste local foram implantados os cabos-eletrodos unipolares de fixação ativa tipo "screw-in" (OSYPKA modelo MP47, BIOTRONIK 35 ULP ou MEDTRONIC 8040).

Com essa configuração foi possível obter estimulação simultânea de VD e VE, sob programação de estimulação bipolar. Por outro lado, a programação do sistema em modo unipolar proporcionou a estimulação de VD exclusiva. Os cabo-eletrodos (VD e VE) foram conectados ao gerador através de um adaptador com pólo negativo em VD e positivo em VE. Programando como estimulação unipolar, o sistema funcionava de modo convencional (DDD-VD), enquanto que a programação bipolar provocava estimulação biventricular (modo DDD-Biv).

Para análise estatística foram utilizados os testes exato de Fisher, t de Student, Mann-Whitney, Wilcoxon,

Friedman e a análise de regressão logística que permitiram obter pontos de cortes e valores dos índices de eficiência para esses pontos (sensibilidade, especificidade, falso-positivos, falso-negativos e acurácia). Os testes foram realizados admitindo-se nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Apenas quatro pacientes deste estudo eram do sexo feminino (14,28%) e 24 do masculino (85,72%). Não ocorreu diferença estatística em relação à resposta a terapêutica empregada. Do mesmo modo, a análise em relação à ocorrência de óbito, pelo teste de Fisher, não demonstrou associação significativa desta variável ($p = NS$). A idade variou de 26 a 77 anos ($m=55,12 \pm 15,10$ anos) e não diferenciou grupos em relação a resposta terapêutica ou maior ocorrência de óbito, não evidenciando associação estatística ($p=0,422$).

Foram mais frequentes as cardiopatias chagásica e isquêmica (32,14% respectivamente) e, ao final do seguimento, não houve diferença estatística significativa com relação à resposta terapêutica. O mesmo comportamento, independente da cardiopatia, foi observado em relação à associação com a ocorrência de óbito que não demonstrou associação significativa ($p= 0,102$), por meio da análise univariada.

A avaliação descritiva da variável CF demonstrou diferença significativa sob estimulação biventricular, com 9 pacientes (32,1%) em CF III, 15 (53,6%) em CF II e 4 (14,3%) em CF I ao final do período, em relação às condições basal e sob estimulação convencional (figura 1). Após seguimento médio de um ano, a melhora clínico-funcional foi mantida sob estimulação biventricular, com três pacientes em CF I, 14 em CF II e três em CF III. Três pacientes apresentaram piora clínica e funcional nesse período e evoluíram para CF IV.

Em relação à distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (T6min), ocorreu melhora significativa quando se comparou a estimulação biventricular ($388,42 \pm 69,11$ m) com a condição basal

e convencional ($314,15 \pm 42,19$ m e $326,19 \pm 43,31$ m - $p < 0,001$). Esse comportamento foi mantido na avaliação a longo prazo ($388,42 \pm 69,11$ versus $377,00 \pm 78,88$ m - $p: 0,139$)

Sob estimulação biventricular os valores médios da fração de ejeção (FEVE) foram significativamente maiores ($24,70 \pm 6,43\%$), quando comparados às condições basal ($19,52 \pm 5,02\%$) e sob estimulação convencional ($19,74 \pm 5,28\%$) ($p < 0,001$). Entretanto, comparando a estimulação convencional com a basal, não foi observada diferença significativa ($19,52 \pm 5,02\%$ versus $19,74 \pm 5,28\%$ - $p=0,5425$), demonstrando assim o efeito benéfico da estimulação biventricular.

As variáveis densidade de arritmia ventricular (número de extra-sístole ventricular (EV)/24h) e complexidade (eventos de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS)/24h) foram estudadas após intervalo mínimo de três meses nas condições basal e sob estimulação biventricular, sendo verificada redução significativa da densidade, com variação média de $9.976,39 \pm 2291,76$ EV/24h na condição basal para $2.716,11 \pm 569,74$ EV/24h sob estimulação biventricular ($p=0,001$). O mesmo comportamento foi observado na análise comparativa dos eventos de TVNS/24h, demonstrando redução significativa de $186,39 \pm 109,75$ para $17,00 \pm 3,04$ TVNS/24h ($p=0,001$). A análise comparativa revelou que pacientes que faziam uso prévio de drogas antiarrítmicas (amiodarona) apresentavam densidade e complexidade de arritmia ventricular (EV e TVNS/24h) significativamente maiores que aqueles sem a medicação ($P=0,0456$).

A análise pelo teste exato de Fisher da associação entre o uso de amiodarona e a ocorrência de óbitos demonstrou que a presença do antiarrítmico não reduziu os óbitos ($p: NS$).

Quanto ao remodelamento reverso, ocorreu redução significativa dos diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo sob estimulação biventricular ($76,63 \pm 10,16$ mm), em comparação com a condição basal ($79,30 \pm 10,03$ mm - $p=0,001$), o mesmo não ocorrendo ao serem comparados os valores dos diâmetros diastólicos do átrio esquerdo na condição basal ($51,61 \pm 6,12$ mm) e sob estimulação biventricular ($50,78 \pm 5,92$ mm), situação em que não foi observada diferença significativa ($p=0,092$).

Para estudar o remodelamento reverso foram utilizadas ainda outras variáveis, como a taxa máxima de enchimento diastólico "peak filling rate" (PFR) em VDF/s e o tempo para o enchimento diastólico máximo "peak filling rate" (T/PFR em ms) que avaliaram a função diastólica pela ventriculografia radioisotópica. Em relação a estas variáveis, ocorreram melhora significativa dos valores médios sob estimulação biventricular em comparação com as condições basal e convencional (tabela I). Entretanto, não se observou diferença significativa ao comparar os valores

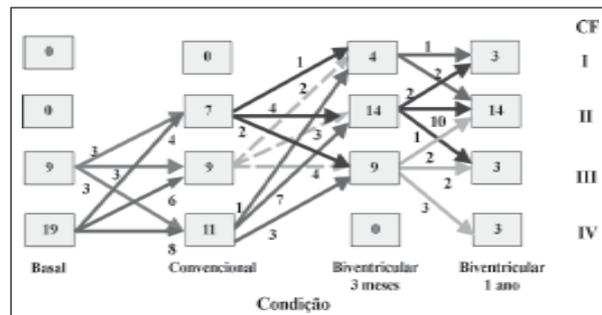


Figura 1 - Comportamento da CF de Insuficiência Cardíaca nas condições basal, sob estimulação convencional e biventricular (Biv- 3 meses e 1 ano).

TABELA I

VALORES MÍNIMOS, MÉDIOS, MÁXIMOS E DESVIO-PADRÃO (DP) DA TAXA DE ENCHIMENTO DIASTÓLICO MÁXIMO (PFR) EM VDF/S E DA RELAÇÃO TEMPO PARA ENCHIMENTO DIASTÓLICO MÁXIMO (T/PFR) EM MS NA CONDIÇÃO BASAL E SOB ESTIMULAÇÃO CONVENCIONAL E BIVENTRICULAR

Variável n=27		média	d.p.	mín	máx	25	Percentis mediana	75	p
PFR (VDF/s)	Basal	0,63	0,14	0,36	0,88	0,54	0,62	0,74	0,2204*
	VD	0,66	0,17	0,23	1,00	0,58	0,68	0,79	
	BIV	0,80	0,18	0,30	1,34	0,71	0,80	0,90	
T/PFR (ms)	Basal	181,89	71,11	88,00	333,00	127,00	165,00	221,00	0,5087*
	VD	211,67	75,63	60,00	348,00	140,00	193,00	285,00	
	BIV	159,04	64,53	34,00	279,00	212,00	154,00	198,00	

T: condição analisada; d.p.: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo.

* nível descritivo de probabilidade do teste não paramétrico de Wilcoxon entre estimulação convencional comparada à basal.

** nível descritivo de probabilidade do teste de Friedman entre estimulação biventricular comparada às estimulações convencional e basal.

obtidos sob estimulação convencional em relação à condição basal ($p=0,2204$ e $p=0,5087$ respectivamente).

Observou-se ainda redução significativa da duração média do complexo QRS (ms), sob estimulação biventricular ($164,61 \pm 20,05$ ms) em relação à estimulação convencional ($208,46 \pm 21,60$ ms) e à condição basal ($182,32 \pm 20,18$ ms) ($p=0,001$). Por outro lado, a comparação entre a duração média do complexo QRS sob estimulação convencional e na condição basal, demonstrou aumento significativo, ($p<0,001$).

Os limiares médios de estimulação de VE foram superiores aos 30 dias e três meses ($1,78 \pm 0,36$ e $1,75 \pm 0,34$ volts) em relação ao período peri-operatório ($1,43 \pm 0,40$ volts - $p<0,05$), diminuindo progressivamente aos 6 meses de seguimento ($1,59 \pm 0,34$ volts). O mesmo foi observado em relação aos limiares de estimulação do ventrículo direito (VD), ocorrendo aumento significativo nas condições um e três meses ($1,38 \pm 0,34$ e $1,30 \pm 0,32$ volts) em relação ao peri-operatório ($1,16 \pm 0,34$ volts - $p<0,05$), com redução aos 6 meses ($1,19 \pm 0,32$ volts).

Outro parâmetro clínico utilizado para avaliar a eficácia da estimulação biventricular foi a taxa de internação por insuficiência cardíaca/ano, tendo ocorrido redução significativa, com variação média de $2,59 \pm 0,80$ /ano para $0,96 \pm 1,13$ /ano ($p<0,001$). A análise comparativa da taxa de internação/ano na condição basal demonstrou associação linear positiva com a ocorrência de óbito, isto é, quanto maior o número de internações na condição basal, maior a chance de óbito.

Após seguimento médio de $662,07 \pm 368,40$ dias ($22,06 \pm 12,26$ meses), foram registradas: a) perda de captura do ventrículo esquerdo em dois pacientes (7,2%), em decorrência de aumento do limiar de estimulação acima de valores passíveis de correção por reprogramação do gerador. Observou-se que os valores de limiares de estimulação do VE intraoperatório foram superiores a 2V; b) ocorrência de taquiarritmia atrial

sustentada (fibrilação e flutter atrial) em 16 pacientes (19 episódios), que levou à piora da insuficiência cardíaca em 11 destes pacientes. Foi realizada cardioversão química ou elétrica com sucesso em todos. Dentre 16 pacientes, nove faziam uso de amiodarona no início do estudo, sendo que os demais foram mantidos sem a medicação até que apresentassem um segundo episódio de FA; c) episódios de taquicardia ventricular sustentada (TVS) que foram sintomáticos e ocorreram em dois pacientes (um recuperado de morte súbita), sendo que um deles utilizava amiodarona. Ambos foram submetidos a implante de cardioversor-desfibrilador implantável CDI, sendo que um apresentou outro episódio de fibrilação ventricular (FV) revertida pelo cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) com sucesso, vindo a falecer após algum tempo por insuficiência cardíaca progressiva.

Ocorreram sete óbitos em 28 pacientes (25%) no período médio de $22,06 \pm 12,26$ meses. Dentre esses, cinco encontravam-se em CF IV no início do estudo. Dois óbitos foram súbitos (28,5%), três por IC progressiva (42,9% - um no primeiro mês pós-implante), um por embolia pulmonar (14,3%) e um

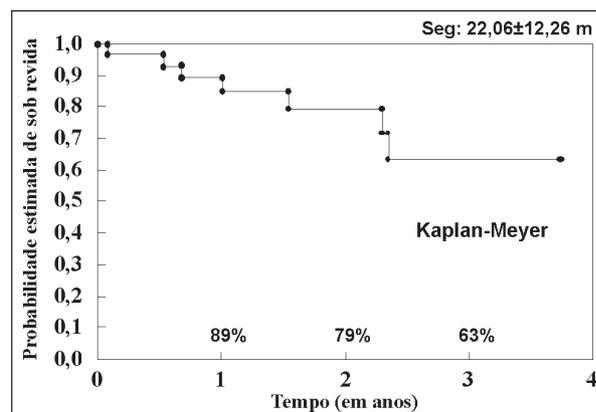


Figura 2 - Curva de sobrevivência em relação ao tempo de seguimento (Kaplan-Meier).

por insuficiência renal aguda complicada com infecção pulmonar (14,3%).

Na figura 2 a curva de Kaplan-Meier demonstra que ao final de um ano a sobrevida dos pacientes foi de 89%, ficando em torno de 79% em dois anos e 63% em três anos de seguimento.

Em relação à associação das variáveis analisadas com óbito, o modelo de regressão logística obtido por meio de análise univariada permitiu identificar que a FE, a duração do complexo QRS e o "peak filling rate" apresentaram associação direta significativa ($p < 0,05$) com a maior chance de ocorrência de óbitos, tal como se observa na tabela II.

DISCUSSÃO

A casuística deste estudo foi constituída por pacientes em CF III ou IV de IC, clinicamente estáveis há pelo menos seis meses, sob terapêutica otimizada. Aproximadamente 30% apresentavam cardiopatia chagásica, evidentemente ausente na casuística das publicações internacionais.

Estudando pacientes com cardiomiopatia dilatada e isquêmica, Lozano¹⁶ demonstrou que a etiologia da cardiopatia de base não interfere na resposta terapêutica ou na taxa de mortalidade, o que também foi observado no presente estudo, visto que não ocorreu associação estatística entre o tipo de cardiopatia de base e o comportamento de qualquer variável clínica ou laboratorial e da mortalidade ($p = 0,102$)

A discussão do papel do sistema de estimulação concentrou-se nos aspectos relativos à técnica cirúrgica empregada - a minitoracotomia, e no comportamento dos valores limiares da estimulação ventricular. Deve-se considerar que, por se tratar de um procedimento cirúrgico de médio porte, a minitoracotomia pode representar ameaça à segurança de pacientes

com disfunção ventricular grave e insuficiência cardíaca avançada. Isto porque, sob efeito da anestesia geral, há maior probabilidade de indução de arritmias graves, assim como piora do estado hemodinâmico.

Estudos de sistemas de estimulação biventricular em que a minitoracotomia foi utilizada como técnica de implante revelaram as altas taxas de sucesso do procedimento e as vantagens oferecidas pela técnica na escolha do melhor sítio de estimulação¹³. Entretanto, são relatadas algumas complicações como: a) aumento da co-morbidade do procedimento pela presença dos drenos pleurais, b) maiores taxas de sangramentos relacionadas à própria minitoracotomia e à área de descolamento pleuro-pericárdico, principalmente em pacientes com cirurgia cardíaca prévia e c) risco de perfuração miocárdica, complicação gravíssima cuja correção exige do cirurgião agilidade e eficiência.

Cazeau² e Auricchio¹³ demonstraram que felizmente essas complicações ocorrem em taxas muito reduzidas, conseqüência direta da evolução da curva de aprendizado do procedimento. Nesta casuística, não ocorreram complicações relacionadas ao procedimento.

Na década de 90, período em que Cazeau¹¹ introduziu o procedimento de ressincronização cardíaca, a utilização de cabos-eletrodos com ponta revestida por corticóide de liberação lenta para procedimentos convencionais permitiu ampliar sua utilização para a ressincronização. Recentemente, Sperzel¹⁷ demonstrou que os valores médios dos limiares de estimulação epicárdica via toracotomia ($2,3 \pm 1,3$ V) aproximavam-se daqueles obtidos na estimulação via seio coronário ($1,7 \pm 1,1$ V), sendo considerada ótima opção para pacientes com sinais de trombose do sistema venoso, persistência de veia cava esquerda, estimulação frênica ou incapacidade de estimulação ventricular pelo seio coronário.

Na presente casuística a estimulação epicárdica

TABELA II
COMPORTAMENTO DAS VARIÁVEIS ANALISADAS EM RELAÇÃO À OCORRÊNCIA DE ÓBITOS.

Variável	Óbito = não				Óbito = sim				p*
	N	Média	Desvio padrão	Mediana	N	Média	Desvio padrão	Mediana	
Idade (anos)	20	56,00	15,94	58,00	7	53,14	10,76	53,00	0,422
Intervalo PR	20	223,00	59,42	207,50	6	219,33	33,19	212,50	0,783
EV	21	8.111,76	11.407,90	3.598,00	7	15.570,29	13.376,28	14.567,00	0,100
TVNS	21	222,76	669,66	24,00	7	77,29	59,41	47,00	0,353
FE GATED	21	20,57	4,96	19,00	7	15,57	3,21	14,00	0,011
VE ECO	21	79,33	9,54	78,00	7	80,43	12,00	78,00	0,958
AE ECO	21	51,52	6,82	50,00	7	51,86	3,67	52,00	0,852
Teste 6 m	21	319,90	38,04	332,00	5	290,00	55,12	304,00	0,162
PFR	21	0,67	0,12	0,65	6	0,49	0,10	0,48	0,004
T/ PFR	21	182,24	77,37	165,00	6	180,67	48,44	182,50	0,793
QRS basal	21	178,19	21,30	180,00	7	194,71	9,01	198,00	0,036
Limiar VE	20	1,42	0,46	1,35	5	1,44	0,19	1,50	0,891
Limiar VD	20	1,16	0,35	1,20	5	1,14	0,24	1,00	0,680

do VE apresentou valores de limiares de estimulação muito bons quando comparados com os achados da literatura¹⁸. Dois pacientes, entretanto, apresentaram elevação progressiva do limiar de estimulação do VE, perda de comando ventricular e piora importante da IC, o que exigiu nova abordagem cirúrgica, via seio coronário, com sucesso.

Uma interessante constatação foi que pacientes com valores de limiar intra-operatórios superiores a 2V necessitaram de acompanhamento especial, porque tais limiares podem ser prováveis marcadores de perda de captura. Isto também foi observado por Rho¹⁹, que utilizou um adaptador em "Y" para conectar em paralelo os cabos-eletrodos de VD e VE. O autor sugeriu que no ventrículo direito o eletrodo seja posicionado em locais de maiores valores de impedância e, no ventrículo esquerdo, nos sítios de menores valores de limiar, garantindo assim o desvio de maior energia para a estimulação epicárdica do VE.

Avaliando as modificações neuro-humorais provocadas pela estimulação biventricular, Saxon¹⁴ sugeriu que pode haver algum grau de remodelamento ventricular reverso, tendo em vista a significativa redução dos níveis de NE periférica associada a variações dos diâmetros e dos tempos diastólicos do VE, o aumento na fração de ejeção e a melhora do teste de caminhada de seis minutos. Neste estudo, foi nítida a correlação da melhora em torno de 25% da FEVE obtida no "gated", com redução significativa do diâmetro diastólico do VE sob estimulação biventricular, em relação à condição basal. A cavidade atrial esquerda, entretanto, não apresentou modificações volumétricas significativas, apesar da redução do grau de insuficiência mitral após estimulação biventricular.

Troussaint²⁰ sugeriu que a estimulação biventricular provoca um mecanismo adaptativo decorrente da estimulação do ventrículo esquerdo nas proximidades da região basal que se antecipa à contração apical e provoca incremento do fluxo aórtico.

Chu-Pak Lau²¹ estudou as propriedades diastólicas do VE de 11 pacientes submetidos a estimulação biventricular. Após três meses de seguimento, constatou variação de 323 ± 125 para 424 ± 70 ms no tempo de enchimento diastólico do VE ($p < 0,05$), refletindo significativa melhora da função diastólica.

Askenazi⁸ descreveu o papel da estimulação ventricular convencional (VD) na deterioração da função ventricular esquerda. Grines⁴ havia demonstrado que o assincronismo intraventricular é o responsável por tal comportamento em portadores de BRE. Xiao²² observou que, na presença do BRE, ocorre piora da função diastólica por redução do tempo de enchimento do VE.

No presente estudo, a função diastólica foi avaliada através dos parâmetros "peak filling rate" (PFR) e "time to peak filling rate" (T/PFR), metodologia até

então não aplicada em qualquer estudo similar. Após a ressincronização cardíaca, ocorreu aumento significativo dos valores de PFR naqueles pacientes com função diastólica muito comprometida. A comparação desses valores nas condições basal e sob estimulação convencional (VD) não demonstrou diferença significativa ($p = 0,2204$), descartando o efeito placebo da estimulação convencional. Entretanto, ao comparar com a condição basal, os valores obtidos sob estimulação biventricular apresentaram incremento significativo ($p < 0,0001$), exprimindo melhora da função diastólica relacionada à ressincronização cardíaca e descartando o efeito placebo da estimulação artificial.

Dos pacientes estudados, 68% iniciaram em CF IV, com valores médios da classe funcional de 3,69. Após três meses sob estimulação convencional, cerca de 40% estavam em CF IV e 30% em CF III. Considerando apenas o período sob estimulação biventricular, houve melhora acentuada da CF, pois 52% dos pacientes apresentavam-se em CF II e apenas 33% em CF III. O valor médio da CF reduziu-se para 2,23, com melhora significativa que se manteve após um ano de seguimento em cerca de 65% dos pacientes sob estimulação biventricular.

A meta-análise realizada por Auricchio²³, envolvendo mais de 1.000 pacientes, constatou melhora significativa da CF de IC, com redução de uma ou mais CF em 60% dos pacientes estudados ($3,3 \pm 0,3$ para $2,3 \pm 0,4$ - $p < 0,001$), que persistiu por mais de seis meses de seguimento.

Sob estimulação biventricular, observou-se melhora da FE com incremento de 25% em relação à condição basal ($p < 0,0001$). Comparando-se, entretanto, a estimulação convencional (VD) com a condição basal, não houve diferença significativa.

O teste de caminhada de seis minutos foi eleito para avaliar a capacidade funcional dos pacientes, pois sua correlação com o consumo máximo de oxigênio (MVO²) e a capacidade funcional ao esforço é considerada muito boa. Auricchio¹³ e Gras²⁴ observaram aumento da distância percorrida durante o teste de seis minutos em pacientes submetidos à estimulação biventricular, de 306 para 367 m ($p < 0,01$). Comportamento similar foi observado neste estudo em 26 pacientes sob estimulação biventricular. Vinte e dois foram submetidos a reavaliação funcional (CF IC e teste de caminhada de seis minutos) no período médio de um ano, sob estimulação biventricular, tendo sido observada a manutenção do benefício funcional obtido em relação à condição basal. Esses achados representam importante contribuição científica, já que os relatos de Auricchio¹³, no estudo PATH-CHF e a mais recente publicação de Cazeau²⁵ no estudo MUSTIC demonstraram melhora progressiva da capacidade funcional após 12 meses, sem entretanto a comparar com a estimulação convencional (VD).

Auricchio¹³ demonstrou que a ressincronização cardíaca reduz de forma significativa a taxa de interação de $2,59 \pm 0,80$ /ano para $0,96 \pm 1,13$ /ano ($p < 0,001$), o que também ocorreu neste estudo, e representa uma possibilidade de redução dos custos para o sistema público de saúde.

Na literatura são escassas as informações sobre o comportamento da arritmia ventricular complexa nos pacientes submetidos à ressincronização cardíaca por estimulação biventricular. Demonstrou-se neste estudo que a estimulação biventricular associa-se de forma significativa à redução da densidade e da complexidade das arritmias ventriculares. O mesmo comportamento foi descrito por Walker²⁶ e Higgins²⁷ que também observaram que a ressincronização reduz as intervenções terapêuticas do CDI, o que sugere um efeito benéfico na redução das arritmias ventriculares complexas. Os possíveis mecanismos implicados nessa redução incluem: a) correção do retardo da condução inter e intraventricular, reduzindo a chance de macro-reentrada; b) eliminação das taquiarritmias pausa-dependentes e c) redução dos níveis de NE sérica, freqüente desencadeadora de taquiarritmias ventriculares.

Em portadores de IC, é elevada a incidência de morte súbita, que apresenta correlação direta com o estágio funcional da cardiopatia. Pacientes em CF II apresentam mortalidade de 5 a 15% por ano, que se eleva para 20 a 50% nos pacientes em CF III ou IV^{28,29}. As taquiarritmias ventriculares têm sido implicadas como principal causa de morte súbita. Este estudo registrou um caso de taquicardia ventricular sustentada (TVS) mal tolerada e outro de morte súbita (MS) recuperada, que foram submetidos ao implante de CDI, além dos dois casos de óbito por morte súbita. Tudo leva a crer que num futuro próximo a associação da ressincronização com o CDI representará excelente opção terapêutica para esses pacientes.

Em breve a estratificação eletrofisiológica do risco de arritmias fatais deverá ser incorporada à avaliação de rotina de todos os candidatos à ressincronização cardíaca. Esta convicção fundamenta-se na evidência de elevada incidência de morte súbita relatada por vários ensaios, a despeito da melhora clínica e funcional após a ressincronização, e nas conclusões de estudos clássicos como o MUSTT, que documentou maior sobrevida atribuída ao implante de CDI em pacientes com cardiopatia isquêmica e TVS induzida ao $\epsilon\epsilon\epsilon$ ^{30,31}.

Atualmente já são reconhecidas algumas variáveis clínicas indicativas de mau prognóstico na evolução de pacientes submetidos à ressincronização cardíaca. No presente estudo, o aparecimento de fibrilação atrial aguda representou importante fator de piora clínica, responsável pela descompensação da IC em cerca de 35% dos pacientes. A cardioversão elétrica foi bem sucedida em todos os casos e proporcionou melhor clínica evidente.

Em estudo multi-cêntrico prospectivo, Auricchio³¹ demonstrou que pacientes com CF média de $3,1 \pm 0,25$ e FE de $21 \pm 7\%$ submetidos à ressincronização apresentaram taxas de sobrevida de 86 e 75% aos 2 e 3 anos, respectivamente. Registrou nove óbitos, sendo cinco súbitos, quatro dos quais com TVS. O autor sugeriu que a associação terapêutica da ressincronização cardíaca com CDI teria prevenido pelo menos 44% dos óbitos do estudo.

Com as devidas ressalvas a respeito do tamanho reduzido da amostra, o que também ocorre com os principais estudos desse gênero, no presente estudo a mortalidade total foi de 25% (sete em 28 pacientes), em seguimento médio de 22,06 meses. Dentre esses óbitos, dois deveram-se a causas não cardíacas: embolia pulmonar e insuficiência renal aguda. Ademais, esses eventos ocorreram em tempo tardio e não relacionado ao implante do sistema de estimulação. Os demais óbitos, de causas cardíacas, associaram-se à CF avançada de IC no início do estudo. Também foi observado que o tipo de cardiopatia, chagásica ou isquêmica, não se associou à maior mortalidade ($p = 0,102$). A taxa de mortalidade súbita desse estudo, em relação a mortalidade total, foi de 28,5% (dois em sete pacientes).

Dentre as variáveis analisadas neste estudo, apenas FE, duração do complexo QRS e "peak filling rate" (PFR) associaram-se ao aumento da mortalidade ($p < 0,05$). Pacientes com fração de ejeção $< 16\%$ no "gated" apresentaram taxa de mortalidade significativamente mais elevada. A especificidade foi alta (86%) e a sensibilidade em torno de 60%. Do mesmo modo, foi possível correlacionar a duração do complexo QRS ≥ 188 ms com taxa de mortalidade mais elevada, assim como o "peak filling rate" (PFR), com valores inferiores a 0,560 VDF/s, que foi preditivo de pior prognóstico, com especificidade aproximada de 95%. Tais achados não foram descritos na literatura até o momento, sugerindo que essa metodologia poderia ser empregada com mais freqüência na avaliação desses pacientes.

Em análise sumária, os achados deste estudo não apenas expressaram os efeitos clínico-funcionais satisfatórios de uma nova técnica de estimulação artificial, a ressincronização cardíaca, mas permitiram estabelecer correlações clínicas, taxa de mortalidade e fatores preditivos. Ainda que esses achados refiram-se a uma casuística reduzida, abrem novos e auspiciosos caminhos para uma abordagem progressivamente mais efetiva na terapêutica da IC avançada.

CONCLUSÕES

Em portadores de IC avançada e BRE, a ressincronização cardíaca produziu melhora significativa da classe funcional de IC, do teste de caminhada de

seis minutos, da fração de ejeção do VE, do diâmetro diastólico do VE, do PFR e do T/PFR. Além disso, promoveu diminuição significativa da densidade e da complexidade das arritmias ventriculares e redução

superior a 50% da taxa de internação/ano. A fibrilação atrial aguda foi a complicação clínica mais freqüente e a mortalidade cardíaca foi de 11, 21 e 37% em um, dois e três anos, com mortalidade súbita de 7%.

Reblampa 78024-337

Pedrosa AAA, Martinelli Filho M, Costa R. Effects of biventricular pacing, via mini-thoracotomy, on the long-term clinical and functional behavior of advanced heart failure. *Reblampa* 2003; 16(1): 1-10.

ABSTRACT: There has been increasing interest in biventricular pacing as a therapy to treat patients with advanced heart failure and left bundle branch block (LBBB). This study sought to investigate the long-term clinical and functional status of patients with heart failure and left bundle branch block treated with biventricular pacing. Variables such as ventricular function, spontaneous occurrence of ventricular arrhythmias, left ventricular diastolic function, hospitalization rate, mortality, as well as complications were compared before and after pacemaker activation. Twenty-eight patients in functional class III and IV (NYHA) were prospectively evaluated with an average period of follow-up of 22.06 ± 12.26 months. Biventricular pacing was achieved via thoracotomy by placing an epicardial left ventricular electrode. A significant improvement in functional class for dyspnea was observed in 17 patients. Compared to baseline, there was a significant improvement in the 6-minute walking distance (23.6%), left ventricular ejection fraction (26.5%) and a significant decrease in the complexity (87.2%) and density of ventricular arrhythmias (90%) during Holter monitoring. A decrease in left ventricular end-diastolic diameter (4.5%), and duration of the QRS complex (10%) could be observed. A decrease in parameter T/PFR (13%), together with an increase in PFR (26%), and decrease in 1-year hospitalization rate (63%) were also found. Atrial fibrillation was the reason for a poor clinical outcome in 16 patients (57.6%). Two patients had an ICD implanted due to sustained ventricular tachycardia. Seven patients died, 2 suddenly and 3 due to progressive heart failure. The only variables found to be associated with a higher mortality rate by univariate regression analysis were left ventricular ejection fraction <16%, a PFR <0.56 EDV/sec and a duration of the QRS complex >188 ms, and the PFR was the only independent predictive factor of mortality.

DESCRIPTORS: artificial cardiac pacing, multi-site pacing, heart failure, mortality.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hochleitner M, Hörtnagl H, Ngc K, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 198-202.
- Cazeau S, Leclercq C, Gras D, et al. 4-year experience of biventricular pacing for congestive heart failure. *PACE* 1998; 21: 791.
- Wilensky RL, Yudelman P, Cohen AI, Fletcher AD, Atkinson J, Virmani R, Roberts WC. Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 276-83.
- Grines C, Bashore T, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. *Circulation* 1989; 79: 845-53.
- Xiao HB, Brecker SJD, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992; 68: 403-7.
- Rosenqvist M, Isaaq K, Botvinick EH, Dae MW, Cockrell J, Abbott JA, Schiller NB, Griffin JC. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991; 67: 148-56.
- Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Stevenson LW. Increased risk of progressive hemodynamic deterioration in advanced heart failure patients requiring permanent pacemakers. *Am Heart J* 1993; 125: 1306 (Abstract).
- Askenazi J, Alexander JH, Koenigsberg DI, et al. Alteration of left ventricular performance by left bundle branch block stimulated with atrioventricular sequential pacing. *Am J Cardiol* 1984; 53: 99-104.
- Baller D, Wolpers HG, Zipfel J, Bretschneider HJ, Hellige G. Comparison of the effects of right atrial, right ventricular apex and atrioventricular sequential pacing on myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency: a laboratory investigation. *PACE* 1988; 11: 394-403.
- Bakker PF, Meijburg H, Dejonge N, Mechelen AV, Wittkamp F, Mower M, Thomas A. Beneficial effects of biventricular pacing congestive heart failure. *PACE* 1994; 17: 820. (Abstract).

- 11 Cazeau S, Ritter P, Lazzarus A, Gras D, Mugica J. Hemodynamic improvement provided by biventricular pacing in congestive heart failure: an acute study. *PACE* 1996; 19: 568 (Abstract).
- 12 Leclercq C, Cazeau S, Lebreton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, Pavin D, Lazarus A, Daubert C. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1825-31.
- 13 Auricchio A, Stellbrink C, Block M, 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 Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999; 99: 2993-3001.
- 14 Saxon LA, Kerwin WF, Demarco T, et al. The magnitude of sympatho-neural activations in advanced heart failure is altered with chronic biventricular pacing. *Archives des maladies du Coeur et des vaisseaux* 1998;91(III): 64.
- 15 Neuzner J, Pappone C, Auricchio A, et al. Learning curve for the first 1000 over-the-wire LV lead implants. *Europace Supplements* 2001; 2: B26.
- 16 Lozano I, Bocchiardo M, Yong P, et al. Impact of biventricular pacing on Mortality in a Randomized crossover Study of Patients with Heart Failure and Ventricular Arrhythmias. *PACE* 2000; 23: 1711-2.
- 17 Sperzel J, Schwarz T, Neumann T, et al. Left Ventricular pacing: comparison of transvenous and epicardial lead systems. *Europace Supplements* 2001; 2: B89.
- 18 Leon A, Delurgio D, Fischer W, et al. Long term performance of a left ventricular leads to provide cardiac resynchronization. *PACE* 2001; 24: 643.
- 19 Aho RW, Dixit S, Behzad BP, et al. Excessive elevations in biventricular thresholds with the Use of ψ -IS 1 adaptors. *PACE* 201; 24(Part II): 638.
- 20 Troussaint JF, Lavergne T, Paillard M, et al. Biventricular pacing in severe heart failure patients reverses electromechanical dyssynchronization from apex to base. *PACE* 2000; 23: 1731-4.
- 21 Chu-Pak L, Cheuk-Man Y, Hill MRS, et al. Reversal of left ventricular remodeling by synchronous biventricular pacing in heart failure. *PACE* 2000; 23: 1722-5.
- 22 Xiao HB, Lee CH, Gibson DG, et al. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart Journal* 1991; 66: 443-7.
- 23 Auricchio A, Pappone C, Maertens S, et al. Sustained benefit of resynchronization therapy in large patient cohort. *PACE (European Supplements)* 2001; B48.
- 24 Gras D, Malbo P, Tang T, et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: Preliminary results of the Medtronic Inc.InSync. *PACE* 1998; 21: 2249-55.
- 25 Cazeau S, Leclercq C, Daubert JC, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with Heart Failure and intraventricular conduction delay. *MUSTIC Study*. *N Engl J Med* 2001; 344: 73-80.
- 26 Walker S, Levy TM, Rex S, et al. Usefulness of suppression of Ventricular Arrhythmia by Biventricular Pacing in Severe congestive Cardiac Failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 231-3.
- 27 Higgins SL, Yong P, Sheck D, et al. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. *VENTAK-CHF investigators*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 824-7.
- 28 Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-70.
- 29 CONSENSUS Trial Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Eng J Med* 1987; 316: 1429-35.
- 30 Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators (MUSTT). A randomized study of the prevention of sudden death among patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1999; 341: 1882-90.
- 31 Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long term survival rate in the PATH-CHF study. *Europace Supplements* 2001; 2: B58.