

Orientações para *pacings* cardíaco e terapia de resincronização cardíaca [49]

Grupo de Trabalho para *Pacing* Cardíaco e Terapia de Resincronização Cardíaca da European Society of Cardiology. Documento elaborado em colaboração com a European Heart Rhythm Association.

Autores/Membros do grupo de trabalho: Panos E. Vardas* (Presidente) (Grécia); Angelo Auricchio (Suíça); Jean-Jacques Blanc (França); Jean-Claude Daubert (França); Helmut Drexler (Alemanha); Hugo Ector (Bélgica); Maurizio Gasparini (Itália); Cecilia Linde (Suécia); Francisco Bello Morgado (Portugal); Ali Oto (Turquia); Richard Sutton (Reino Unido); Maria Trusz-Gluza (Polónia).

Comissão ESC para as Orientações Práticas (COP): Alec Vahanian (Presidente) (França), John Camm (Reino Unido), Raffaele De Caterina (Itália), Veronica Dean (França), Kenneth Dickstein (Noruega), Christian Funck-Brentano (França), Gerasimos Filippatos (Grécia), Irene Hellemans (Países Baixos), Steen Dalby Kristensen (Dinamarca), Keith McGregor (França), Udo Sechtem (Alemanha), Sigmund Silber (Alemanha), Michal Tendera (Polónia), Petr Widimsky (República Checa), José Luis Zamorano (Espanha).

Revisores do documento: Silvia G. Priori (Coordenadora da Revisão) (Itália), Carina Blomström-Lundqvist (Suécia), Michele Brignole (Itália), Josep Brugada Terradellas (Espanha), John Camm (Reino Unido), Perez Castellano (Espanha), John Cleland (Reino Unido), Jeronimo Farre (Espanha), Martin Fromer (Suíça), Jean-Yves Le Heuzey (França), Gregory YH Lip (Reino Unido), Jose Luis Merino (Espanha), Annibale Sandro Montenero (Itália), Philippe Ritter (França), Martin Jan Schalij (Países Baixos), Christopher Stellbrink (Alemanha).

Índice

Preâmbulo	640	1.2.1. Indicações para <i>pacings</i>	647
Introdução	641	1.2.2. Bloqueio auriculoventricular adquirido em casos especiais	647
<i>Pacing</i> em caso de bradiarritmia, síncope, e outras condições específicas	642	1.2.3. <i>Pacing</i> no bloqueio bifascicular e trifascicular crónico	648
Terapia de resincronização cardíaca	642	1.2.4. Indicações para <i>pacings</i>	648
1. <i>Pacing</i> em caso de arritmia.	642	1.2.5. Selecção do modo de <i>pacings</i> para doentes com bloqueio auriculoventricular	649
1.1. Doença do nódulo sinusal	642	1.3. <i>Pacing</i> em caso de arritmia	651
1.1.1. Indicações para <i>pacings</i> na doença do nódulo sinusal	643	1.3.1. Doença do nódulo sinusal	651
1.1.2. Selecção do modo de <i>pacings</i> para doentes com doença do nódulo sinusal	644	1.4. Síncope reflexa.	652
1.2. Perturbações da condução auriculoventricular e intraventricular	645	1.4.1. Síndrome de hipersensibilidade do seio carotídeo	652
		1.4.2. Síncope vasovagal	653
		1.4.3. Síncope sensível à adenosina	655
		1.5. Pediatria e doenças cardíacas congénitas	655

* Autor para correspondência: Panos Vardas, Department of Cardiology, Heraklion University Hospital, PO Box 1352 Stavrakia, GR-711 10 Heraklion (Crete), Greece. Tel:+30 2810 392706; fax: +30 2810 542 055; e-mail: cardio@med.uoc.gr

O conteúdo destas Orientações da European Society of Cardiology (ESC) foi publicado apenas para fins pessoais e educativos, não estando autorizada a sua utilização para fins comerciais. Nenhuma parte das orientações ESC pode ser traduzida ou reproduzida sob qualquer forma sem a autorização por escrito da ESC. A autorização pode ser obtida mediante apresentação de um pedido por escrito dirigido à Oxford University Press, ao editor do European Heart Journal e ao responsável por dar essa autorização em nome da ESC.

Renúncia de responsabilidade. As Orientações da ESC expressam a opinião da ESC e foram elaboradas após cuidadosa consideração das evidências disponíveis à data da sua redacção. Os profissionais de saúde são encorajados a tê-las em consideração no exercício do seu julgamento clínico. No entanto, as orientações não devem sobrepor-se à responsabilidade individual dos profissionais de saúde de tomarem as decisões ajustadas com base nas circunstâncias específicas dos doentes de forma individualizada, de mútuo acordo com cada doente e, se for caso disso e exigido, com o representante ou encarregado do doente. Cabe igualmente ao profissional de saúde verificar as regras e regulamentos aplicáveis aos medicamentos e dispositivos médicos à data da prescrição do tratamento.

© The European Society of Cardiology 2007. Todos os direitos reservados. Qualquer pedido de autorização deve ser dirigido por e-mail para o seguinte endereço: journals.permissions@oxfordjournals.org

1.5.1. Disfunção do nóculo sinusal e síndrome de bradicardia-taquicardia em idades jovens	656
1.5.2. Bloqueio auriculoventricular congénito	656
1.5.3. Bloqueio auriculoventricular e cirurgia cardíaca	657
1.5.4. Síndrome QT - longo	657
1.5.5. Adultos com doença cardíaca congénita	657
1.5.6. Seleção do modo e do dispositivo	658
1.6. Transplante cardíaco	658
2. <i>Pacing</i> em condições específicas	659
2.1. Miocardiopatia hipertrófica	659
2.1.1. Fundamentação para <i>pacing</i> DDD com um curto intervalo auriculoventricular em caso de miocardiopatia hipertrófica obstrutiva	659
2.1.2. Administração e programação da terapia	660
2.1.3. Indicações para <i>pacing</i> em caso de miocardiopatia hipertrófica obstrutiva	660
2.2. Apneia do sono	660
3. Terapia de ressincronização cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca	661
3.1. Introdução	661
3.1.1. Fundamentação para a ressincronização cardíaca	661
3.1.2. Efeitos clínicos da terapia de ressincronização cardíaca com base na evidência	662
3.1.3. Questões de custo-eficácia	663
3.1.4. Questões por resolver	663
3.1.5. Recomendações para a programação	666
3.2. Recomendações	667
3.2.1. Recomendações para a implantação da terapia de ressincronização cardíaca com <i>pacemaker</i> biventricular (TRC-P) ou <i>pacemaker</i> biventricular em combinação com cardioversor desfibrilhador implantável (TRC-D) em doentes com insuficiência cardíaca	667
3.2.2. Recomendações para aplicação de <i>pacing</i> biventricular em doentes com insuficiência cardíaca com indicação concomitante para <i>pacing</i> permanente	667
3.2.3. Recomendações para a aplicação de um cardioversor desfibrilhador implantável em combinação com <i>pacemaker</i> biventricular (TRC-D) em doentes com insuficiência cardíaca com indicação para um cardioversor desfibrilhador implantável	667
3.2.4. Recomendações para a aplicação de <i>pacing</i> biventricular em doentes com insuficiência cardíaca com fibrilhação auricular permanente	668
Anexo A: Seguimento do <i>pacemaker</i>	668
Objectivos principais, estrutura e função da prática clínica do <i>pacing</i>	668
Avaliação pré-alta hospitalar e metodologia de seguimento a longo prazo	669
Complicações, insucessos e efeitos secundários do tratamento com <i>pacemaker</i>	669
Questões especiais relacionadas com a vida dos doentes com <i>pacing</i>	670
Anexo B: Considerações técnicas e requisitos para a implantação de dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca	671
Requisitos técnicos e do quadro de pessoal para centros que pretendem implantar dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca	671
Calendarização de doentes para a terapia de ressincronização cardíaca	672
Caracterização da anatomia do seio coronário	672
Requisitos para a sala de operações	674
Requisitos do quadro de pessoal durante a aplicação da terapia de ressincronização cardíaca	674
Competência clínica para a implantação dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca	675

Experiência mínima	675
Manutenção da competência	675
Outras recomendações práticas para a aplicação da terapia de ressincronização cardíaca	675
Seguimento	676
Seguimento a longo prazo	676
Abreviaturas	677
Acronímicos dos ensaios clínicos	677
Referências bibliográficas	678

Preâmbulo

As Orientações e os documentos de consenso dos especialistas sintetizam e avaliam todas as evidências actualmente disponíveis sobre uma determinada questão, com o objectivo de auxiliar o médico na selecção das estratégias de tratamento que melhor se adequam a determinado doente com uma doença específica, tendo em conta não só o impacto no resultado final mas também a relação risco-benefício de um diagnóstico ou procedimento terapêutico específico. As Orientações não pretendem ser substitutos para os manuais. As implicações legais das Orientações médicas foram previamente discutidas.

Foi recentemente publicado um grande número de Orientações e de documentos de consenso de especialistas pela *European Society of Cardiology* (ESC), assim como por outras sociedades e organizações. Devido ao seu impacto na prática clínica, foram desenvolvidos critérios de qualidade para a elaboração de Orientações para que todas as decisões sejam transparentes para o utilizador. As recomendações para a elaboração e a publicação de Orientações ESC e de documentos de consenso de especialistas encontram-se no website da ESC

(<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>)

Em suma, a ESC selecciona especialistas na área em questão com o propósito de efectuarem uma revisão extensa das evidências publicadas sobre o tratamento e/ou a prevenção de uma determinada condição. É efectuada a avaliação crítica dos procedimentos de diagnóstico e terapêuticos, incluindo a avaliação da relação risco-benefício. São igualmente incluídas estimativas dos resultados de saúde esperados para as sociedades de maior dimensão, sempre que houver dados disponíveis. O nível das evidências e a força das recomendações das opções de tratamento específicas são avaliados e classificados em consonância com escalas de classificação pré-definidas, que se encontram nos *Quadros 1 e 2*.

Os especialistas que compõem as equipas de redacção declararam todas as relações que pudessem ser consideradas como fontes reais ou potenciais de conflitos de interesses. Estes formulários encontram-se arquivados na *European Heart Rhythm Association*, sede da ESC. Quaisquer alterações aos conflitos de interesses que surjam ao longo do período de redacção

têm que ser notificadas por escrito à ESC. O relatório do grupo de trabalho foi totalmente financiado pela ESC e foi elaborado sem quaisquer interferências da indústria.

Quadro 1 Classes de recomendações

Classe I	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento é benéfico, útil e eficaz.
Classe II	Existem evidências contraditórias e/ou divergência de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento.
Classe IIa	Evidências/opiniões majoritariamente a favor da utilidade/eficácia.
Classe IIb	Utilidade/eficácia pouco comprovada pelas evidências/opiniões.
Classe III	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento não é benéfico/eficaz e poderá, em certas situações, ser prejudicial

Quadro 2 Níveis de evidências

Nível de evidência A	Dados recolhidos a partir de ensaios clínicos aleatorizados múltiplos ou de meta-análises
Nível de evidência B	Dados recolhidos a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou de estudos alargados não aleatorizados
Nível de evidência C	Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos, e registos

Cabe à Comissão ESC para as Orientações Práticas (COP) supervisionar e coordenar a preparação de novas Orientações e de novos documentos de consenso de especialistas elaborados por Grupos de Trabalho, grupos de especialistas ou painéis de consenso. A comissão é também responsável pelo processo de aprovação destas Orientações e dos documentos de consenso de especialistas, assim como de outras declarações. Logo que o documento se encontra terminado e aprovado por todos os especialistas envolvidos no Grupo de Trabalho, é submetido a revisão por especialistas externos. O documento é revisto e, por fim, aprovado pela COP, e posteriormente publicado.

Após a publicação, a divulgação da mensagem é da máxima importância. Nos locais de tratamento, podem ser úteis versões em formato de bolso e versões para *download* para PDAs. Algumas sondagens revelaram que os utilizadores finais previstos desconhecem, por vezes, a existência de Orientações ou simplesmente não as colocam em prática, sendo que os programas de implementação de novas Orientações constituem uma componente importante da disseminação do

conhecimento. A ESC organiza encontros direccionados para as sociedades nacionais membros e para os líderes de opinião europeus. A realização de encontros pode também ser organizada a nível nacional, uma vez aprovadas as Orientações pelas sociedades nacionais e traduzidas para as respectivas línguas nacionais. Os programas de implementação são necessários pois verificou-se que o decurso da doença pode ser influenciado de forma favorável através da aplicação cuidadosa das recomendações clínicas.

Desta forma, a tarefa de escrever Orientações ou documentos de consenso de especialistas engloba não só a integração das pesquisas mais recentes, como também a criação de ferramentas educativas e de programas de implementação para as recomendações.

O círculo que abrange a pesquisa clínica, a elaboração das Orientações e a sua implementação na prática clínica só estará completo se se realizarem sondagens e registos para se verificar se a prática diária real está em conformidade com as recomendações das Orientações. Estas sondagens e estes registos também tornam possível a avaliação do impacto da implementação das Orientações nos resultados dos doentes. As Orientações e as recomendações devem ajudar os médicos na tomada de decisões na sua prática diária. No entanto, a decisão final relativa aos cuidados a administrar a cada doente deve ser tomada pelo médico que o/a acompanha.

Introdução

O *pacin*g cardíaco é utilizado no tratamento de bradiarritmias há mais de 50 anos. Ao longo desse tempo, tanto a prática clínica como um grande conjunto de pesquisas provaram de forma objectiva a sua eficácia em relação a parâmetros que incluem a qualidade de vida do doente, a morbidade e a mortalidade. Não existem também dúvidas de que a tecnologia relacionada com o *pacin*g registou grandes avanços neste período.¹⁻⁴

Nos nossos dias, graças ao desenvolvimento da microelectrónica, os dispositivos possuem menores dimensões, as opções de programação são mais abrangentes e os eléctrodos de *pacin*g mais finos mas de maior durabilidade. Todos estes desenvolvimentos do *hardware* e do *software* tiveram como objectivo primário a correcção eléctrica adequada do pulso e das deficiências de condução, de forma a simular o mais possível a função eléctrica inerente e natural do coração e a satisfazer as necessidades do doente, minimizando ao mesmo tempo os efeitos secundários. Para além disso, o aumento da longevidade e a eliminação de complicações, maiores ou menores, resultantes do tratamento também se encontram entre os objectivos da indústria farmacêutica e dos médicos.

Ao longo dos últimos 12 anos, a estimulação eléctrica

avançou ainda mais no campo da ressincronização ventricular, como terapia complementar em doentes com insuficiência cardíaca refractária ao tratamento farmacológico e perturbação na condução intra-ventricular. Deve salientar-se que o *pacings* cardíaco, em casos de bradiarritmia e de terapia de ressincronização cardíaca (TRC), foi utilizado pela primeira vez na prática clínica na Europa.^{4, 5, 264, 265}

As orientações para a utilização adequada de dispositivos de *pacemaker* apresentadas neste documento, uma iniciativa conjunta da *European Society of Cardiology* (ESC) e da EHRA, têm por objectivo proporcionar, pela primeira vez na Europa, uma opinião actualizada de especialistas neste campo. As orientações abarcam duas áreas principais: a primeira inclui o *pacings* permanente em casos de bradiarritmias, síncope e outras condições especiais, enquanto a segunda se encontra relacionada com a ressincronização ventricular como terapia complementar em doentes com insuficiência cardíaca.

***Pacing* em caso de bradiarritmia, síncope e outras condições específicas**

As recomendações de *pacings* em caso de bradiarritmia assentam na revisão extensiva da literatura, recente e mais antiga, com a intenção de se obter conclusões baseadas em evidências. Em situações em que a literatura é omissa, especialmente em condições em que nenhuma outra terapêutica pode substituir o *pacings*, as recomendações baseiam-se no consenso dos especialistas. As orientações que se seguem visam doentes que sofrem de perturbações permanentes e irreversíveis dos sistemas de geração e de condução do estímulo cardíaco. O texto fará frequentemente referência ao facto de a decisão de implantar um dispositivo depender da avaliação do médico assistente, que deve determinar se as lesões são de natureza permanente e irreversível.

Quando se considera que a fisiopatologia da doença é totalmente reversível, como no caso dos efeitos farmacológicos (intoxicação por digitalis) ou das perturbações dos electrólitos, ou provavelmente reversível, como no caso da doença miocárdica isquémica ou inflamatória, a bradiarritmia deve ser tratada inicialmente sem um dispositivo implantável permanente. No entanto, na prática quotidiana, a natureza das perturbações da produção e da condução de estímulos é frequentemente ambígua e a permanência da condição pouco clara.

Já foi previamente mencionado que o objectivo principal destas Orientações é a utilização apropriada de *pacemakers* em doentes com bradiarritmias. O trabalho da comissão estaria naturalmente incompleto se apenas se limitasse a indicar recomendações relacionadas com o *pacings* e não incluísse considerações sobre o modo de *pacings* adequado a cada caso.

Considerou-se, assim, essencial incluir neste relatório os modos de *pacings* para cada condição.

Por outro lado, a comissão decidiu que o documento não deve incluir recomendações sobre a selecção dos eléctrodos de *pacings* ou da sua extracção ou substituição. Estas questões serão abrangidas pelos próximos documentos da EHRA.

Terapia de ressincronização cardíaca

O *pacings* cardíaco como terapia complementar para a insuficiência cardíaca começou a ser objecto de pesquisa científica no início dos anos 1990. A primeira modalidade de *pacings* a ser estudada foi o *pacings* de dupla câmara com um curto intervalo auriculoventricular (AV), em doentes com insuficiência cardíaca mas sem as indicações clássicas de bradiarritmia para *pacings*. Obtiveram-se resultados promissores com os primeiros estudos nesta área. A optimização do enchimento ventricular esquerdo (VE) e a redução da regurgitação mitral pré-sistólica desencadearam melhorias acentuadas e a curto prazo. Infelizmente, os resultados iniciais não foram confirmados pelos estudos subsequentes e as esperanças depositadas no *pacings* de dupla câmara com um curto intervalo AV em doentes com insuficiência cardíaca não se comprovaram.

Por outro lado, o *pacings* aurículo-biventricular foi considerado benéfico no caso de doentes com insuficiência cardíaca sintomática e perturbações da condução intra ou interventricular. Ao longo da última década, alguns estudos estabeleceram uma base teórica para esta nova terapia e tiraram conclusões relativamente à importância da ressincronização no que respeita à melhoria dos sintomas, à morbilidade e à mortalidade nestes doentes. Este documento apresenta as recomendações da comissão referentes às indicações para a TRC, com base nos estudos mais recentes.

1. *Pacing* em caso de arritmia

1.1. Doença do nódulo sinusal

A doença do nódulo sinusal, também conhecida como *sick sinus syndrome*, designa o espectro da disfunção sinoauricular, que vai desde a normalmente benigna bradicardia sinusal até à paragem sinusal ou à chamada síndrome de bradicardia-taquicardia.⁶ Esta última caracteriza-se pelo desenvolvimento de taquiarritmias auriculares paroxísticas em doentes com bradicardia sinusal ou bloqueio sinoauricular. Alguns doentes com episódios longos, repetidos e frequentes, ou com fibrilhação auricular (FA), podem remodelar o seu miocárdio auricular, incluindo a região sinoauricular, e são propensos a embolismo sistémico.⁷

Em doentes com paragem sinusal, pode existir um

ritmo de escape do nódulo AV ou auricular ectópico. Alguns doentes com FA persistente ou *flutter* podem sofrer de disfunção do nódulo sinusal subjacente, que se torna visível após cardioversão da taquiarritmia auricular. A ausência de resposta cronotrópica adequada ao exercício é uma manifestação adicional da disfunção do nódulo sinusal. A doença do nódulo sinusal, como entidade clínica, não engloba apenas perturbações na formação do impulso do nódulo sinusal ou a sua condução para a aurícula direita, mas inclui também anomalias auriculares mais abrangentes que são o substrato do desenvolvimento de taquiarritmias auriculares. Para além disso, alguns doentes com sinais de disfunção do nódulo sinusal podem também apresentar anomalias na condução AV.

Faltam estudos patológicos controlados para definir a base estrutural da *sick sinus syndrome* e as suas várias manifestações clínicas e electrocardiográficas. Estudos futuros deverão comparar as alterações estruturais na região sinoauricular de doentes com formas várias de doença do nódulo sinusal, mas que, a não ser por isso, têm um coração saudável, com controlos apropriados e correspondentes em idade e sexo. Atribuir um significado patológico específico a resultados estruturais observados em relatórios subjectivos de necrópsia em doentes com *sick sinus syndrome* é altamente especulativo. Não é fácil conduzir estudos patológicos na região do nódulo sinusal devido à complexidade desta área.⁸ O tecido do nódulo sinusal encontra-se amplamente presente na junção entre a veia cava superior e a aurícula direita, o que provavelmente implica que seja necessária uma alteração substancial da arquitectura da aurícula para o desenvolvimento de uma doença relevante do nódulo sinusal.

O sintoma mais dramático da doença é a síncope, ou a pré-síncope, provocada por paragem sinusal ou bloqueio sinoauricular, que pode, com frequência, ser de natureza reflexa.⁹ As pausas sinusais podem, por vezes, ser seguidas de taquiarritmias auriculares suficientemente rápidas para prolongar a hipotensão, provocando síncope ou tonturas. Para além destas, é frequente que os sintomas da doença se limitem a fadiga, dispneia, capacidade reduzida de exercício e alterações cognitivas, como consequência de uma bradicardia exagerada (< 40 b.p.m.) e de incompetência cronotrópica.^{10,11} Esta última caracteriza-se pela alteração da frequência cardíaca em resposta ao exercício e define-se normalmente como a incapacidade de atingir 85% da frequência cardíaca máxima previsível pela idade.^{10,11}

O diagnóstico da doença do nódulo sinusal baseia-se na relação entre uma variedade de achados electrocardiográficos e os sintomas. Em alguns doentes com síncope de origem indeterminada, o mecanismo subjacente é uma disfunção paroxística sintomática do

nódulo sinusal que não pode ser facilmente observada através da monitorização Holter convencional de 24 ou 48 horas. Nestes doentes, um registador de eventos implantável pode ser a única forma de elaborar um diagnóstico correcto. Deve também ter-se em consideração a interacção entre a *sick sinus syndrome* e a síncope neurogénica. Para além da síncope provocada por pausa prolongada após terminação da taquicardia na síndrome de bradicardia-taquicardia, a grande maioria das outras síndromes devem-se ou são favorecidas por um reflexo anormal.

Para além disso, se a bradicardia persistente define, de forma clara, a síndrome de *sick sinus*, os significados da bradicardia intermitente e da paragem sinusal são menos claros. Na realidade, o mesmo evento (i.e. paragem sinusal intermitente) pode ser diagnosticado por um médico como sendo síndrome de *sick sinus* intermitente e por outro como síndrome cardioinibitória neurogénica. A mesma síncope é, em geral, diagnosticada como neurogénica se não for documentada, enquanto se existir um registo, ainda que fortuito, de uma pausa, é diagnosticada como síndrome de *sick sinus*.

A avaliação electrofisiológica da função do nódulo sinusal inclui a medição do tempo de recuperação corrigido do nódulo sinusal e do tempo de condução do nódulo sinusal. A revisão da sensibilidade, da especificidade e da precisão do diagnóstico dos vários pontos de *cut-off* que foram indicados ao longo dos últimos 25 anos para estes dois grupos de parâmetros está fora do âmbito destas Orientações.

1.1.1. Indicações para *pac*ing na doença do nódulo sinusal

Uma vez diagnosticada a doença do nódulo sinusal, quer ligeira quer grave, surge a questão de optar ou não pelo *pac*ing permanente.⁸ Uma longa experiência, juntamente com um grande número de estudos, demonstraram que o *pac*ing na doença do nódulo sinusal contribui mais para o alívio dos sintomas e para a diminuição dos episódios de FA¹²⁻¹⁶ do que para a redução da mortalidade nestes doentes.¹⁷⁻¹⁹

As indicações para *pac*ing na doença do nódulo sinusal, com base nas evidências disponíveis na literatura antiga e recente, encontram-se descritas no Quadro 1.1.1. É importante salientar que quando a doença do nódulo sinusal é diagnosticada, são prováveis as arritmias auriculares, mesmo quando não registadas, devendo também ser seriamente considerada, para além do *pac*ing, uma terapia com anticoagulantes orais, desde que não haja contra-indicações.²⁰

Quadro 1.1.1 Recomendações para *pacings* cardíaco na doença do nódulo sinusal

Indicações clínicas	Classe	Nível de evidência
1. Doença do nódulo sinusal que se manifesta como bradicardia sintomática com ou sem taquicardia dependente de bradicardia. A correlação sintoma-ritmo deve ter sido: - de ocorrência espontânea - induzida por fármacos na ausência de terapia farmacológica alternativa	Classe I	C
2. Síncope com doença do nódulo sinusal, quer de ocorrência espontânea, quer provocada no estudo electrofisiológico		
3. Doença do nódulo sinusal que se manifesta como incompetência cronotrópica sintomática: - de ocorrência espontânea - induzida por fármacos na ausência de terapia farmacológica alternativa.		
1. Doença do nódulo sinusal sintomática, espontânea ou induzida por um fármaco para o qual não existe alternativa, em que não foi documentada qualquer correlação sintoma-ritmo. A frequência cardíaca em repouso deve ser < 40 b.p.m.	Classe IIa	C
2. Síncope para a qual não se pode atribuir outra explicação mas que apresenta resultados electrofisiológicos anormais (TRNSC > 800 ms)		
1. Doentes com sintomas mínimos com doença do nódulo sinusal, com frequência cardíaca em repouso < 40 b.p.m. enquanto acordados e sem evidências de incompetência cronotrópica	Classe IIb	C
1. Doença do nódulo sinusal sem sintomas, incluindo fármacos indutores de bradicardia	Classe III	C
2. Resultados de ECG da disfunção do nódulo sinusal com sintomas não directa ou indirectamente relacionados com bradicardia		
3. Disfunção do nódulo sinusal sintomática, em que os sintomas podem com fiabilidade ser atribuídos a medicação não essencial		

Quando é diagnosticada doença do nódulo sinusal, são prováveis as arritmias auriculares, mesmo quando não registadas, pelo que também deve ser seriamente considerada a terapêutica com anticoagulantes orais.

1.1.2. Selecção do modo de *pacings* para doentes com doença do nódulo sinusal

Ao longo das últimas duas décadas, vários ensaios de *endpoints* clínicos, bem como a evolução dos dispositivos de *pacings*, aumentaram os conhecimentos e expandiram as possibilidades de terapias de *pacings* optimizadas em caso de doença do nódulo sinusal sintomática. Os *endpoints* mais relevantes destes ensaios, que comparam *pacings* de base ventricular e auricular, foram a mortalidade, a FA, a frequência de

episódios tromboembólicos e de AVCs, a insuficiência cardíaca, a síndrome do *pacemaker* e a qualidade de vida dos doentes.

O primeiro ensaio aleatorizado a tratar esta questão foi efectuado por Andersen *et al.*,²¹ que estudou 225 doentes com doença do nódulo sinusal e condução AV intacta aleatorizados para *pacings* ventricular ou auricular. No final de um período de 5,5 anos, os doentes com *pacings* de modo AAI tinham significativamente menos incidências de FA, eventos tromboembólicos, insuficiência cardíaca, mortalidade cardiovascular e mortalidade total do que os doentes com *pacings* de modo VVI. Este estudo possuiu duas características únicas: foi, até ao momento, o único estudo aleatorizado que fez a comparação entre os modos AAI e VVI puros durante um longo período de seguimento e a demonstrar um benefício nítido em todos os parâmetros clínicos examinados, especialmente na mortalidade, em doentes com *pacings* auricular.

Os estudos seguintes compararam o papel do VVI com o tipo DDD nesta população de doentes. Lamas *et al.*,²² no ensaio *Pacemaker Selection in the Elderly* (PASE), estudou 407 doentes a quem foi implantado um *pacemaker* por indicações várias, incluindo 175 com disfunção do nódulo sinusal. Todos os doentes receberam um sistema de dupla câmara e de frequência adaptável, que foi aleatoriamente programado para o modo VVIR e DDDR, e foram estudados de forma prospectiva durante 2,5 anos. Os resultados não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois modos de *pacings* na população de doentes como um todo, no que respeita à incidência de episódios tromboembólicos, AVCs, FA ou à qualidade de vida dos doentes. Verificou-se uma tendência pouco relevante para o favorecimento do sistema de *pacings* com base auricular no subgrupo com doença do nódulo sinusal. Deve, no entanto, ter-se em consideração o curto período de seguimento do estudo, a acentuada passagem de VVIR para DDDR e a questão da análise da intenção de tratamento.

O *Canadian Trial of Physiological Pacing* (CTOPP),²³ um estudo aleatorizado prospectivo, comparou os resultados clínicos de 2568 doentes aleatorizados para *pacings* ventricular ou baseado na aurícula durante um período de seguimento médio de 3,5 anos. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento na incidência combinada de AVC ou morte, ou na probabilidade de hospitalização por insuficiência cardíaca. No entanto, após 2 anos de seguimento, o *pacings* fisiológico foi associado a uma redução relativa de 18% do desenvolvimento de FA. Um subgrupo de doentes com *pacings* devido a disfunção do nódulo sinusal não revelou quaisquer tendências benéficas relativamente a mortalidade ou AVC resultantes do *pacings* de base auricular.

Por fim, o *Mode Selection Trial* (MOST),²⁴ sobre disfunção do nódulo sinusal, estudou de forma prospectiva 2010 doentes aleatorizados para os modos DDDR e VVIR que foram seguidos por um período médio de 2,7 anos. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na incidência de morte ou AVC, mas verificaram-se reduções de 21% no risco de FA, de 27% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, e melhor qualidade de vida no grupo DDDR, em comparação com os doentes com modo de *pacings* VVIR. O estudo também demonstrou que 37% dos doentes inicialmente aleatorizados para o modo de *pacings* VVIR foram posteriormente transferidos para o modo de *pacings* DDDR, principalmente devido à ocorrência de síndrome do *pacemaker*.

A ocorrência de taquiarritmia dependente de bradicardia e outras taquiarritmias auriculares pode provocar sintomas e pode, conseqüentemente, conduzir à consideração de *pacings*. No caso das taquiarritmias auriculares dependentes de bradicardia, típicas da doença do nódulo sinusal, o *pacings* demonstrou ter um efeito preventivo eficaz, comprovado pelo primeiro ensaio dinamarquês²¹ e reforçado pelos resultados dos ensaios CTOPP23 e MOST24 e do estudo-piloto DANPACE.²⁵ Quando as arritmias auriculares não são suprimidas pelo simples aumento da frequência auricular em repouso e, se necessário, em esforço, designs recentes de *pacemakers* oferecem um conjunto de algoritmos de *pacings* terapêuticos e preventivos de antitaquicardia auricular que demonstraram ter beneficiado alguns doentes. No entanto, os ensaios clínicos disponíveis²⁶⁻³¹ não comprovaram a sua eficácia na população com doença do nódulo sinusal. O quadro pode tornar-se ainda mais complicado pela administração de fármacos anti-arrítmicos da Classe I ou de amiodarona, que podem afectar a automaticidade do nódulo sinusal e também deprimir a condução auricular, podendo esta provocar potenciais efeitos pró-arrítmicos.

Sintetizando os resultados dos ensaios aleatorizados prospectivos acima referidos e de dois artigos de revistas científicas,^{32, 33} pode concluir-se que, em caso de doença do nódulo sinusal, a incidência de FA é inferior em doentes que utilizam *pacemakers* de dupla câmara ou auriculares do que em doentes tratados apenas com *pacemaker* ventricular. Para além disso, na revisão de Cochrane, que incluiu 5 ensaios paralelos e 26 ensaios aleatorizados controlados transversais, verificou-se uma tendência estatisticamente significativa para se considerar o *pacings* de dupla câmara mais favorável no que respeita à capacidade de exercício e à síndrome do *pacemaker*.³⁴ No entanto, em caso de AVC, insuficiência cardíaca e mortalidade, os resultados são controversos, e não se podem tirar conclusões relativamente ao *pacings*

ventricular *versus pacings* com base auricular. A selecção do *pacings* para a doença do nódulo sinusal deve estar sempre dependente dos sintomas, embora o seu âmbito se tenha alargado de síncope e tonturas para incluir depressão, em parte farmacologicamente induzida, e palpitações. A selecção do modo de *pacings* e do dispositivo é mais complexa, mas a tendência inclina-se para o *pacings* de dupla câmara com minimização da estimulação ventricular direita (de forma a evitar alterações que conduzam à dessincronização dos ventrículos como resultado da sua despolarização a partir do ápex do ventrículo direito), modulação da frequência (RR), e uma panóplia de algoritmos antitaquicardia possivelmente combinados com a estimulação das aurículas a partir do septo e não da apêndice (Figura 1). Não existem, no entanto, dados consistentes provenientes de ensaios aleatorizados de grande dimensão que apoiem a utilização de *pacings* auricular de câmara única, de *pacings* auricular direito multi-câmaras ou de *pacings* biauricular em caso de doença do nódulo sinusal. O *pacings* ventricular por si só já não é recomendado. Para além disso, o *pacings* de dupla câmara aumenta a esperança de vida ligada à qualidade com um custo que é normalmente considerado aceitável.³⁴ Tendo em conta a implantação de *pacemakers* AAI ou DDD, deve considerar-se que apesar de o DDD ser mais caro, existe a possibilidade, embora reduzida (~1% da incidência anual) de desenvolvimento futuro de bloqueio AV.^{35, 36}

1.2. Perturbações da condução auriculoventricular e intraventricular

Em caso de bloqueio AV, a activação auricular é conduzida para os ventrículos com um atraso, ou chega mesmo a não ser conduzida, durante um período em que não se espera que a via de condução AV (nódulo AV ou sistema de His-Purkinje) seja refractária. Com base nos critérios electrocardiográficos, o bloqueio AV é tradicionalmente classificado como de primeiro, segundo ou terceiro grau, e dependendo do ponto anatómico em que a condução da onda de activação se encontra alterada é descrito como supra-Hissiano, intra-Hissiano ou infra-Hissiano.

No bloqueio AV de primeiro grau, todos os estímulos auriculares são conduzidos para os ventrículos, mas o intervalo PR prolonga-se acima de 200 ms. O atraso da condução pode ocorrer ao nível do nódulo AV ou do sistema His-Purkinje. Se o complexo QRS for estreito, o atraso da condução é normalmente no nódulo AV e raramente no feixe de His. Se o QRS é alargado, o atraso da condução pode ser tanto no nódulo AV como no sistema de His-Purkinje, só podendo ser localizado com precisão através de um electrograma do feixe His.

Um bloqueio AV de segundo grau caracteriza-se pelo facto de um ou mais estímulos auriculares não serem

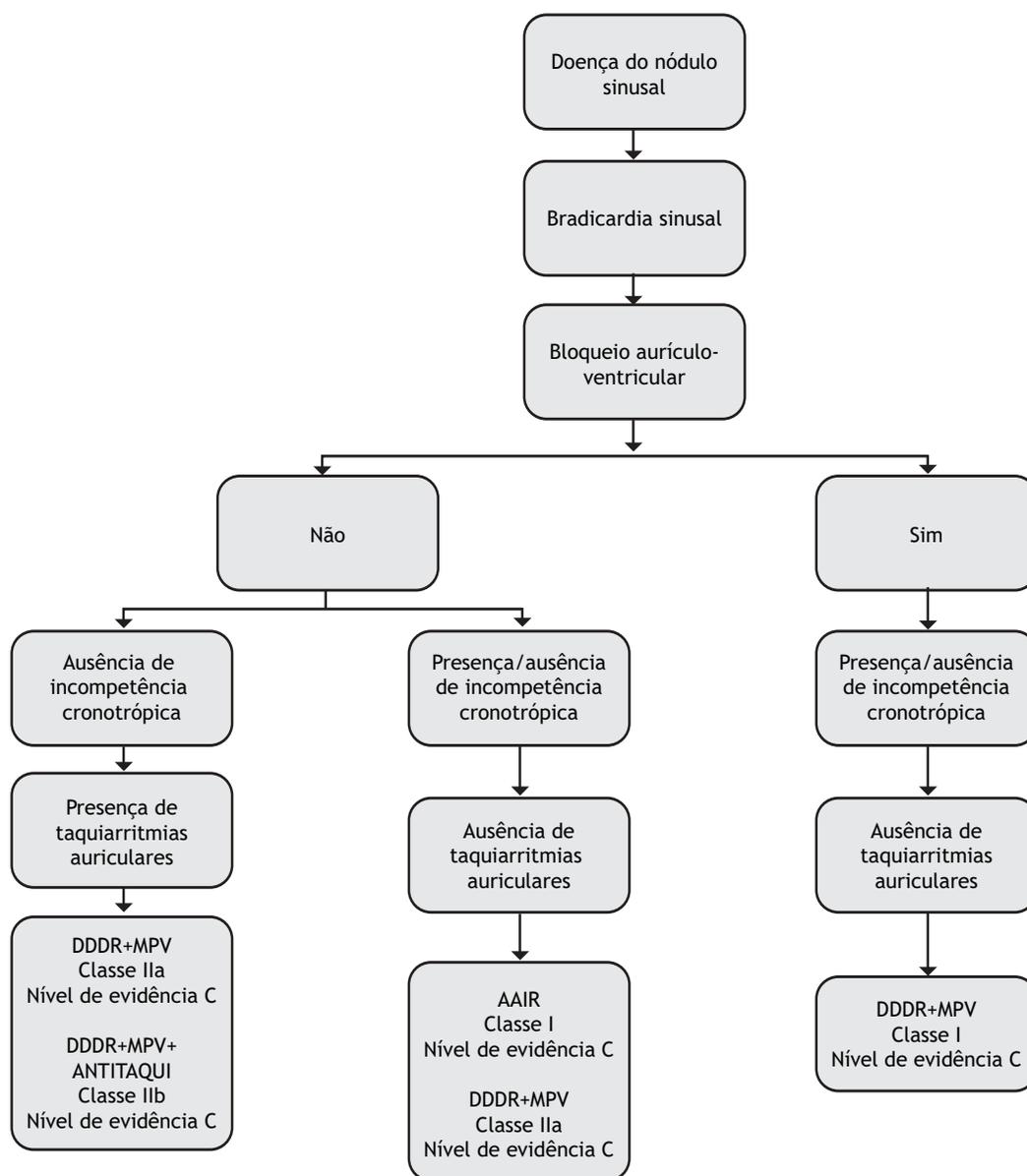


Figura 1 Seleção do modo de *pacemaker* na doença do nódulo sinusal. ANTITAQUI = algoritmos de antitaquicardia em *pacemaker*; MPV = minimização do *pacings* ventricular. Nota: Na doença do nódulo sinusal, os modos VVIR e VDDR não são considerados apropriados e não são recomendados. Em caso de bloqueio aurículoventricular, o AAIR não é considerado apropriado.

conduzidos para os ventrículos. Divide-se em bloqueio AV de tipo I (ou Wenckebach ou Mobitz I) e de tipo II (ou Mobitz II). No bloqueio AV de tipo I, o electrocardiograma (ECG) mostra um intervalo PR que aumenta progressivamente até um estímulo auricular ser insuficiente para ser conduzido para os ventrículos. O aumento do intervalo PR é muitas vezes subtil nos últimos ciclos cardíacos anteriores à onda P bloqueada e apenas pode ser reconhecido em comparação com o intervalo PR mais curto, que segue normalmente a onda P bloqueada. O atraso é, em geral, do nódulo AV e a

deterioração de um bloqueio AV para um grau mais elevado não é comum. No entanto, no caso de um complexo QRS alargado, é necessário um estudo electrofisiológico para determinar o nível do bloqueio. No bloqueio AV de tipo II, e desde que o ritmo sinusal seja normal, o intervalo PR mantém-se constante antes e depois da onda P ser bloqueada. Neste tipo, o bloqueio da condução ocorre normalmente no sistema His-purkinje, em especial se o QRS for alargado.

No bloqueio AV total (de terceiro grau), nenhum estímulo auricular é conduzido para os ventrículos, e

estes são despolarizados por um ritmo de escape. Embora a frequência de escape possa ter algum significado para a evolução dos sintomas, o local de origem da frequência de escape (i.e. no nódulo AV, intra- ou infra-hissiana) não é muito relevante para a segurança dos doentes.

O bloqueio AV foi o primeiro a ser indicado para *pacings* e ainda hoje permanece uma das razões mais comuns para a implantação de um *pacemaker*. Existem, no entanto, ainda questões em aberto sobre as indicações e sobre o modo de *pacings* e numerosas outras questões relacionadas com o local de implantação dos eléctrodos devido à falta de grandes estudos aleatorizados comparativos. A decisão de implantar um *pacemaker* baseia-se, em grande parte, na presença de sintomas directamente relacionados com a bradicardia causada por um bloqueio AV. Esta situação pode tornar-se ainda mais complexa se a perturbação da condução for intermitente. Neste caso, a informação fornecida pelo ECG de superfície é limitada, e pode ser necessário utilizar um registo de 24 horas de um ECG Holter, ou mesmo um registo mais prolongado do ritmo cardíaco através de um registador de eventos externo ou implantável.

1.2.1. Indicações para *pacings*

Em caso de bloqueio AV total, existem alguns estudos não aleatorizados que demonstram que o *pacings* cardíaco permanente aumenta a sobrevivência, especialmente em doentes com episódios de síncope.³⁷⁻⁴² Em bloqueios AV tipo I de segundo grau, as indicações para *pacings* permanente são controversas, a menos que ocorram atrasos de condução abaixo do nódulo sinusal ou que se verifiquem sintomas.^{43,44} Alguns autores sugerem, no entanto, que a implantação de *pacemaker* deve ser considerada mesmo na ausência de bradicardia sintomática ou de doença cardíaca orgânica, porque a taxa de sobrevivência é consideravelmente melhor em doentes idosos assintomáticos com *pacings* do que sem ele, especialmente quando o bloqueio AV tipo I de segundo grau ocorre durante o dia.⁴⁵

Em bloqueios tipo II de segundo grau, especialmente em caso de QRS alargado, a progressão para um bloqueio cardíaco total e o aparecimento de sintomas são comuns^{43,46,47} e, nestes casos, o *pacings* é recomendado. Em doentes com bloqueio AV de primeiro grau, o *pacings* cardíaco não é recomendado a menos que o intervalo PR não consiga adaptar-se à frequência cardíaca durante o exercício e seja suficientemente longo (normalmente > 300 ms) para provocar sintomas devido a um preenchimento VE inadequado ou a um aumento na pressão de encravamento, pois a sístole da aurícula esquerda ocorre próxima ou em simultâneo com a sístole do VE anterior. Nestes casos, pequenos estudos não controlados demonstraram uma melhoria nos sintomas dos doentes.^{48, 49}

Deve salientar-se que, antes de se decidir pelo *pacings* permanente, é necessário verificar se o bloqueio AV se deve a causas reversíveis, como enfarte agudo do miocárdio, perturbações electrolíticas, fármacos que podem ser interrompidos (digoxina, bloqueadores dos canais do cálcio não dihidropiridínicos, beta-bloqueadores, entre outros), apneia do sono, hipotermia peri-operatória, inflamação ou vagotonia provocadas por factores que podem ser evitados.

1.2.2. Bloqueio auriculoventricular adquirido em casos especiais

O bloqueio AV distal pode observar-se durante o esforço e, se não for de origem isquémica, é provável que a sua causa resida no envolvimento do sistema de His-Purkinje, sendo o seu prognóstico reservado.^{50,51} Para este caso recomenda-se o *pacings* permanente, assim como para doentes que sofrem de uma condição de deterioração progressiva, nomeadamente amiloidose, sarcoidose e doenças neuromusculares.⁵²⁻⁵⁸ O *pacings* também é recomendado para doentes que desenvolveram bloqueio AV como complicação de um procedimento de ablação por cateter, embora não haja estudos controlados a este respeito.^{59,60} É ainda recomendado para doentes que desenvolveram bloqueio AV após cirurgia valvular cardíaca, pois a sua progressão é imprevisível (Quadro 1.2.1).⁶¹ O bloqueio AV congénito, ou o bloqueio AV após enfarte do miocárdio, e o bloqueio AV provocado por aumento do tónus vagal são discutidos em secções separadas.

Quadro 1.2.1 Recomendações para *pacings* cardíaco em caso de bloqueio auriculoventricular adquirido

Indicações clínicas	Classe	Nível de evidência
1. Bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau (Mobitz I ou II) com sintomas definitivos	Classe I	C
2. Doença neuromusculares (e.g. distrofia muscular miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, etc.) com bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau ⁵²⁻⁵⁸	Classe I	B
3. Bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau (Mobitz I ou II): (i) após ablação por cateter da junção auriculoventricular (ii) após cirurgia valvular quando não se espera que o bloqueio seja resolvido	Classe I	C
1. Bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau (Mobitz I ou II) assintomático	Classe IIa	C
2. Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau prolongado com sintomas	Classe IIa	C
1. Doenças neuromusculares (distrofia muscular miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, etc.) com bloqueio auriculoventricular de primeiro grau ⁵²⁻⁵⁸	Classe IIb	C

1. Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau assintomático	Classe III	C
2. Bloqueio de segundo grau Mobitz I assintomático com bloqueio supra-hissiano		
3. Bloqueio auriculoventricular passível de resolução		

1.2.3. *Pacing* no bloqueio crónico bifascicular e trifascicular

O termo 'bloqueio bifascicular' refere-se a um registo electrocardiográfico de um bloqueio completo do ramo direito com hemibloqueio esquerdo anterior ou posterior, ou de apenas um bloqueio completo do ramo esquerdo. O termo 'trifascicular' refere-se à condução alterada nos três ramos ao mesmo tempo, ou em tempos diferentes, embora também tenha sido utilizado para descrever o bloqueio bifascicular juntamente com bloqueio AV de primeiro grau. O termo 'bloqueio do ramo alternado' refere-se a um bloqueio dos três ramos demonstrado por electrocardiografia na mesma leitura ECG ou em leituras sucessivas. Verificou-se que a prevalência do bloqueio do ramo aumenta com a idade e estima-se que ocorra em ~ 1% da população com idade > 35,^{62, 63} sendo mais elevada em ~ 17% aos 80 anos.⁶⁴ Sabe-se também que os doentes com bloqueio do ramo sofrem frequentemente de outras doenças cardíacas, especialmente doenças da artéria coronária e doenças cardíacas hipertensivas, o que explica a sua taxa de mortalidade mais elevada (2-14%).⁶⁵⁻⁶⁸ A síncope é normalmente observada em doentes com condução retardada nos feixes dos ramos esquerdo e direito, embora o risco de progressão para bloqueio AV de grau elevado seja variável. Calcula-se que a incidência anual da progressão para bloqueio AV de grau elevado em doentes não seleccionados seja de 1-4%,^{65,68-71} embora se considere que a síncope é o único factor preditivo. A incidência anual de progressão é de 5-11% em doentes com síncope, mas apenas de 0,6-0,8% em doentes sem síncope.^{66,72}

1.2.4. Indicações para *pacing*

Em doentes sem síncope, a taxa de progressão para bloqueio AV de grau elevado é reduzida e não se encontram disponíveis quaisquer técnicas não invasivas com um elevado valor de previsibilidade. Os resultados dos ensaios que utilizaram estudos electrofisiológicos demonstraram que a constatação de um intervalo HV > 100 ms ou a demonstração de bloqueio intra ou infra-hissiano durante o *pacing* auricular incremental a uma frequência de *pacing* < 150b.p.m. são factores muito elevados de previsão do desenvolvimento do bloqueio AV de grau elevado, mas a prevalência destes resultados é muito baixa e, assim, a sua sensibilidade é reduzida.^{71,73-75} Durante um estudo electrofisiológico efectuado por um motivo diferente em doentes assintomáticos com bloqueio bifascicular ou trifascicular, o *pacing* permanente apenas se

considerou apropriado nos casos em que se observaram um bloqueio AV de segundo ou terceiro grau intermitente ou sinais de perturbação grave da condução inferior ao nível do nódulo AV (HV > 100ms, ou bloqueio intra ou infra-hissiano durante o *pacing* auricular rápido). Desconhece-se se, para além de prever sintomas futuros, o *pacing* melhora a sobrevivência destes doentes; até ao momento, no entanto, não se verificaram efeitos benéficos na sobrevivência com o tratamento com *pacemaker*.^{66,71,76}

Em doentes com síncope e bloqueio do ramo, a demonstração de anomalias definitivas da condução His-Purkinje prevê o desenvolvimento de bloqueio AV estável em cerca de 87% dos doentes.⁷⁷⁻⁷⁹ Estes doentes devem submeter-se a implante de *pacemaker* (Classe I, Nível de evidência C). Em doentes com bloqueio do ramo e um estudo electrofisiológico normal, a utilização de um registador de eventos implantável demonstrou que a maior parte das recorrências sincopais se deve a pausas assistólicas prolongadas, na sua maioria atribuíveis a um início repentino de bloqueio AV paroxístico.⁸⁰ Devido à elevada incidência a curto prazo de bloqueios AV em doentes com síncope e bloqueio do ramo que apresentam um tempo de condução HV normal, uma estratégia aceitável pode ser a de implantar um *pacemaker* em vez de um registador de eventos (Classe IIa, Nível de evidência C). Considera-se normal o estudo electrofisiológico na ausência de um dos seguintes factores: (i) tempo de recuperação anormal do nódulo sinusal; (ii) intervalo HV de base \geq 70 ms; (iii) bloqueio His-Purkinje de segundo ou terceiro graus verificado durante o *pacing* auricular incremental, ou bloqueio His-Purkinje de grau elevado induzido por administração intravenosa de ajmalina; (iv) indução de taquicardia ventricular monomórfica sustentada com estimulação eléctrica programada; (v) indução de taquicardia supraventricular hemodinamicamente instável, rápida, especialmente quando os sintomas espontâneos são reproduzidos.

Por fim, deve salientar-se que, em doentes com doença neuromuscular e bloqueio fascicular de qualquer grau, com ou sem sintomas, o *pacing* cardíaco pode ser uma opção, tendo em conta a progressão imprevisível da doença de condução AV.⁵²⁻⁵⁸

A selecção do modo de *pacemaker* em caso de bloqueio bifascicular e trifascicular crónico encontra-se sumariada na *Figura 2* (ver também *Quadro 1.2.2*).

Quadro 1.2.2 Recomendações para *pacing* cardíaco na doença do nódulo sinusal

Indicações clínicas	Classe	Nível de evidência
1. Bloqueio auriculoventricular de terceiro grau intermitente	Classe I	C
2. Bloqueio auriculoventricular de segundo grau Mobitz II		

3. Bloqueio alternado dos ramos		
4. Estudo electrofisiológico com intervalos HP particularmente prolongados (≥ 100 ms) ou bloqueio infra-Hissiano induzido por <i>pacings</i> em doentes com sintomas		
1. Síncope com origem não demonstrada em bloqueio auriculoventricular quando outras causas prováveis foram excluídas, especialmente a taquicardia ventricular ^{66,69,71,74,76,78,79}	Classe IIa	B
2. Doenças neuromusculares (e.g. distrofia muscular miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, etc.) com qualquer grau de bloqueio fascicular	Classe IIa	C
3. Resultados de estudos electrofisiológicos com intervalo HV particularmente prolongado (≥ 100 ms) ou bloqueio infra-Hissiano induzido por <i>pacings</i> em doentes sem sintomas	Classe IIa	C
Nenhum	Classe IIb	
1. Bloqueio do ramo sem bloqueio auriculoventricular ou sintomas ^{66,71}	Classe III	B
2. Bloqueio do ramo com bloqueio auriculoventricular de primeiro grau sem sintomas ^{66,71}		

1.2.5. Selecção do modo de *pacings* para doentes com bloqueio auriculoventricular

Em doentes com bloqueio AV, o *pacings* e o sensing dos ventrículos são essenciais. Os modos de *pacings* adequados são o VVI e o DDD ou, em alternativa, o VDD de eléctrodo único (Figura 2). Estudos aleatorizados prospectivos recentes de doentes com ritmo sinusal compararam o *pacings* AV com o *pacings* ventricular, tendo como *endpoints* a mortalidade, a qualidade de vida e a ocorrência de FA, AVCs, ou episódios tromboembólicos. No estudo CTOPP, em que 60% dos doentes sofriam de bloqueio AV, o *endpoint* primário, a ocorrência de AVCs ou a morte por causas cardiovasculares, não revelaram diferenças significativas entre o VVI e o DDD.^{81,82} Também não se verificaram quaisquer diferenças nas taxas anuais de morte por todas as causas, de AVC ou de hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A única diferença significativa foi a observada na incidência anual de FA. Uma análise de subgrupo efectuada como parte do mesmo estudo revelou uma tendência para doentes mais novos (< 74 anos) revelarem benefícios com o *pacings* fisiológico no que respeita ao risco de AVCs ou de morte por causas cardiovasculares. De qualquer forma, deve salientar-se que uma análise posterior do estudo CTOPP demonstrou que os doentes dependentes de *pacemaker* obtiveram um benefício significativo com o *pacings* DDD, em comparação com o VVI, no que respeita a morte cardiovascular ou AVCs, morte cardiovascular e mortalidade total.⁸³ Outro estudo aleatorizado prospectivo (PASE) não revelou diferenças na qualidade de vida, nos eventos cardiovasculares ou na morte entre doentes com bloqueio AV com *pacings* de modo DDD ou

DVI.⁸⁴ Observaram-se resultados semelhantes no estudo UKPACE, em doentes idosos cuja taxa de morte por todas as causas ou de incidência de eventos cardiovasculares não foi afectada pelo modo de *pacings*.⁸⁵ Estes estudos demonstraram que uma alta percentagem (5 a 26% destes doentes) desenvolveu síndrome do *pacemaker* com o modo VVI. No que respeita à utilização de *pacings* VDD de eléctrodo único em casos com função do nódulo sinusal normal, estudos recentes demonstraram que este se revelou equivalente ao DDD, reduzindo os custos de implantação e de seguimento.⁸⁶⁻⁸⁹

Os doentes com bloqueio AV ou bloqueio do ramo e indicação de *pacings* permanente constituem uma preocupação especial se a fracção de ejeção do VE (FEVE) se encontrar diminuída ($\leq 35\%$). O ensaio DAVID demonstrou que, em doentes que necessitavam de um cardioversor desfibrilhador implantável (CDI) sem indicação para *pacings* permanente, a estimulação DDDR a 70 b.p.m. é inferior ao *pacings* VVI de *backup* a 40 b.p.m. no que concerne a um *endpoint* combinado que inclui a mortalidade e o agravamento da insuficiência cardíaca.⁹⁰ Nesta população de doentes, o médico deve ter em conta alguns pontos importantes, tais como se o doente é candidato a *pacings* convencional ou a CDI e/ou um dispositivo biventricular para ressincronização cardíaca. Para além disso, pequenos estudos demonstraram que o *upgrading* dos sistemas de *pacings* AV para sistemas biventriculares melhora a função sistólica VE,^{91,92} enquanto um estudo recente revelou que, em doentes com disfunção VE que requerem *pacings* permanente para indicações convencionais, a estimulação biventricular é superior à do *pacings* ventricular direito no que respeita à função VE, à qualidade de vida e à capacidade de exercício máxima e submáxima.⁹³ Estas questões serão posteriormente discutidas em pormenor na secção dedicada à ressincronização cardíaca.

Uma outra questão que tem que ser discutida é a do local ou da combinação de locais de *pacings* no ventrículo direito. O que é claro até ao momento é que o ápex do ventrículo direito, embora de acesso fácil e ideal para a estabilidade de eléctrodos com limiares reduzidos de *pacings* e de *sensing*, não atinge os melhores resultados hemodinâmicos possíveis,⁹⁴ ao mesmo tempo que, a longo prazo, pode ter um efeito adverso na função VE e conduzir a uma remodelação estrutural, assim como a perturbações da perfusão VE e inervação.⁹⁵⁻¹⁰¹ Surgiram, no entanto, resultados controversos provenientes de estudos que investigaram os efeitos crónicos e agudos de locais alternativos de *pacings*, tais como o tracto de saída do ventrículo direito ou a combinação do tracto de saída e do ápex, em comparação com o *pacings* apenas do ápex. Estudos hemodinâmicos minuciosos revelaram, em geral, que o tracto de saída ou *pacings* de dupla-localização ("dual-

site”) é superior, enquanto a maioria dos estudos controlados sobre *pacings* permanente o consideraram equivalente ao *pacings* do ápex ventricular direito.^{100,102-111} O *pacings* do septo pode ser mais valorizado, pois dois pequenos estudos controlados observaram recentemente que este preserva melhor a função VE de médio a longo prazo, em comparação com o *pacings* do ápex.^{100,114} O *pacings* do feixe His ou o *pacings* parahissiano podem também revestir-se de algum interesse em doentes com QRS estreito. Parecem ambos viáveis e seguros, quando comparados com o *pacings*

convencional do ápex direito, e podem ainda permitir melhoria nos parâmetros hemodinâmicos e funcionais no seguimento a longo prazo.¹¹² Nestes doentes, a estimulação biventricular é superior à do *pacings* do ápex do ventrículo direito no que respeita à função contráctil e ao enchimento VE.¹¹³ Não podem, no entanto, ser propostas recomendações sobre a localização do local de *pacings* do ventrículo direito. A selecção do modo de *pacemaker* em caso de bloqueio AV adquirido encontra-se sumariada na *Figura 2*.

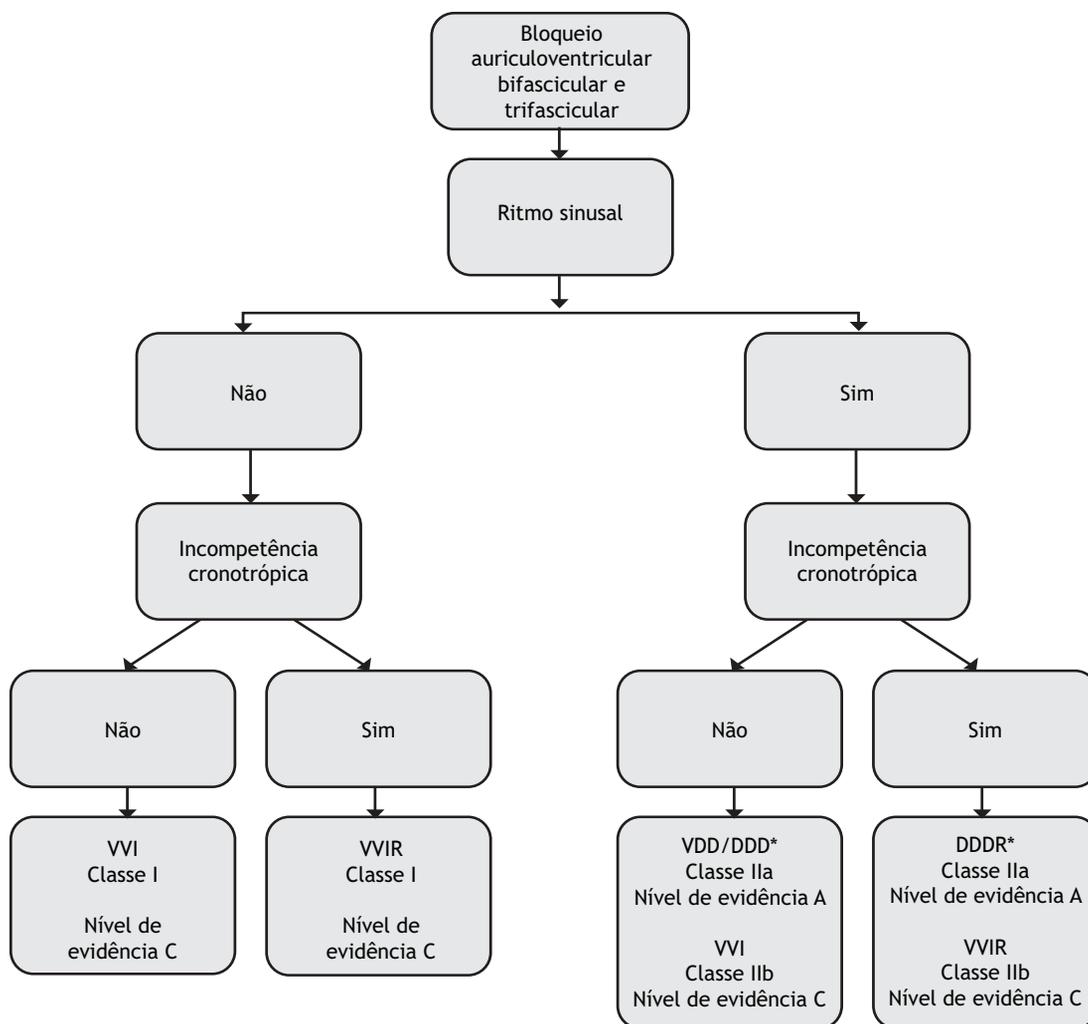


Figura 2 Selecção do modo de *pacemaker* em caso de bloqueio bifascicular e trifascicular crónico e auriculoventricular adquirido. Quando o bloqueio auriculoventricular não é permanente, devem ser seleccionados *pacemakers* com algoritmos para a preservação da condução auriculoventricular natural. *VVIR pode ser uma alternativa, especialmente para doentes com um nível baixo de actividade física e para doentes com uma pequena esperança de vida.

1.3 Pacing em caso de arritmia

1.3.1. Doença do nódulo sinusal

As principais anomalias de condução associadas ao enfarte agudo do miocárdio incluem o bloqueio AV e as perturbações de condução intraventriculares,¹¹⁵⁻¹¹⁸ sendo o resultado do desequilíbrio autonómico e da isquémia ou da necrose da estrutura de condução.

Apesar do desenvolvimento de novos métodos para o tratamento do enfarte agudo do miocárdio (incluindo a trombólise e a intervenção coronária percutânea), a incidência de perturbações da condução intraventricular não se alterou de forma significativa, embora a incidência de bloqueio AV tenha diminuído, continuando, porém, ainda elevada.^{115,116,119-122}

Dados provenientes de 75.993 doentes incluídos em 4 grandes ensaios clínicos aleatorizados (GUSTO-I, GUSTO-IIb, GUSTO-III, e ASSENT-II) sugerem que o bloqueio AV ocorre em quase 7% dos casos de enfarte agudo do miocárdio.¹¹⁹ Os doentes com bloqueio AV peri-enfarte têm uma mortalidade hospitalar e tardia mais elevada do que os doentes com a condução AV preservada.¹¹⁹

Da mesma forma, os dados respeitantes à incidência de anomalias da condução intraventricular em doentes com enfarte agudo do miocárdio tratados com agentes trombolíticos sugerem que a incidência do bloqueio do ramo não se alterou de forma significativa com a terapia trombolítica, ocorrendo de forma transitória em até 18,4% dos doentes e de forma persistente em até 5,3%.¹²²

As perturbações da condução têm um prognóstico mau, com um aumento relevante na taxa de mortalidade mesmo na era trombolítica.¹¹⁵⁻¹²² O aumento do risco de mortalidade é amplamente observado nos primeiros 30 dias após o enfarte do miocárdio anterior ou inferior. No entanto, quando o bloqueio da condução intraventricular ou AV complica o enfarte agudo do miocárdio, o prognóstico a longo prazo para os sobreviventes encontra-se, em primeiro lugar, relacionado com a extensão da lesão do miocárdio, o grau da insuficiência cardíaca, e a maior incidência de complicações hemodinâmicas.¹¹⁵⁻¹²³

A localização do enfarte influencia o tipo de perturbações da condução no enfarte agudo do miocárdio. O bloqueio AV associado a enfarte da parede inferior localiza-se, na vasta maioria dos doentes, acima do feixe His, enquanto o bloqueio AV associado ao enfarte do miocárdio da parede anterior se encontra mais frequentemente localizado abaixo do nódulo AV.¹²⁴ Assim, o primeiro é normalmente associado a bradicardia transitória, com um ritmo de escape QRS estreito acima de 40 b.p.m. e baixa mortalidade, enquanto o último se associa a um ritmo de escape QRS alargado e instável e a uma mortalidade extremamente elevada (até 80%) devido a necrose miocárdica extensa. As perturbações da condução intraventricular

encontram-se geralmente mais desenvolvidas em caso de enfarte anteroceptal-anterior como resultado das condições específicas de fornecimento do sangue.^{118,124} A sua presença durante o enfarte agudo do miocárdio encontra-se associada a um prognóstico desfavorável a curto e a longo prazo e a um aumento do risco de morte súbita cardíaca (MSC).

A natureza e o prognóstico das perturbações de condução que se seguem a um enfarte agudo do miocárdio são, até certo ponto, diferentes das de outras formas de anomalias de condução. Para além disso, as indicações de *pacing* permanente após enfarte agudo do miocárdio estão relacionadas com a co-existência de bloqueio AV e defeitos de condução intraventricular.^{40, 125, 126} É necessário não esquecer que, em doentes com enfarte na parede inferior, as anomalias de condução podem ser transitórias (regressão num prazo de 7 dias) e são, em geral, bem toleradas.^{127,128} Assim, nestas circunstâncias, não costuma haver necessidade de implantação de pacemaker. As recomendações para *pacing* cardíaco em caso de perturbações persistentes da condução (superiores a 14 dias) relacionadas com enfarte agudo do miocárdio encontram-se sumariadas no **Quadro 1.3.1.**

No contexto da trombólise e da revascularização, faltam dados sobre anomalias de condução e prognósticos. Têm sido propostas definições arbitrárias de persistente e transitório. Considera-se que o bloqueio AV de terceiro grau com QRS alargado e o bloqueio do ramo com Mobitz II em doentes no pós-enfarte do miocárdio têm prognósticos desfavoráveis semelhantes.

Quadro 1.3.1 Recomendações para *pacing* cardíaco permanente em caso de perturbações da condução relacionadas com enfarte agudo do miocárdio

Indicações clínicas	Classe	Nível de evidência
1. Bloqueio cardíaco de terceiro grau persistente precedido ou não por perturbações da condução ^{125,126,128}	Classe IIa	C
2. Bloqueio cardíaco de segundo grau - Mobitz tipo II persistente associado a bloqueio do ramo, com ou sem prolongamento PR ¹²⁵⁻¹²⁸	Classe IIa	
3. Bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau - Mobitz tipo II transitório associado a novo início de bloqueio do ramo ^{127, 128}	Classe IIa	
Nenhuma	Classe IIb	
1. Bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro graus transitório sem bloqueio do ramo ^{125, 128}	Classe III	B
2. Hemibloqueio anterior esquerdo recentemente desenvolvido ou presente na admissão ¹²⁸		
3. Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau persistente ¹²⁸		

1.4. Síncope reflexa

A síncope reflexa inclui um largo leque de entidades diferentes que partilham mecanismos comuns (vasodilatação e/ou bradicardia). Considera-se que esta síncope reflexa é a consequência de um reflexo que, quando dispara, provoca uma resposta aguda inapropriada mediada pelo sistema nervoso autónomo. As causas principais da síncope reflexa encontram-se descritas no *Quadro 1.4.1*. Nesta patologia, a síncope é o único sintoma que pode justificar a implantação de *pacemaker*, excluindo, desta forma, tonturas, sensação de cabeça oca e vertigens, que vão para além do âmbito da terapia de *pacings* mesmo em doentes com resposta anormal a testes considerados como diagnósticos da síncope reflexa. A síncope deve ser diagnosticada de acordo com a definição das Orientações para a síncope publicadas pela ESC, 129: “A síncope é um sintoma definido como perda de consciência auto-limitada, transitória, que normalmente provoca uma queda. O início é relativamente rápido e a recuperação subsequente é espontânea, completa e normalmente súbita. O mecanismo subjacente é a hipoperfusão cerebral global transitória”.

Embora tenham sido implantados *pacemakers* permanentes em alguns doentes com hipotensão ortostática ou síncope situacional, a série é demasiado limitada e os resultados demasiado contraditórios¹³⁰⁻¹³³ para garantir a sua consideração em separado nestas Orientações. Estas doenças do sistema nervoso autónomo, que provocam síncozes, especialmente via hipotensão grave e/ou bradicardia, não são, presentemente, uma indicação reconhecida para *pacings*, embora alguns indivíduos pudessem daí tirar benefícios.^{130, 134} Esta discussão restringir-se-á ao papel do *pacings* em doentes com síndrome vasovagal e carotídeo, com uma referência para a síncope sensível à adenosina.

1.4.1. Síndrome de hipersensibilidade do seio carotídeo

Há muito que se observou que a pressão no local da bifurcação da artéria carótida comum produz um reflexo que causa um abrandamento da frequência cardíaca e uma queda da tensão arterial (TA). Alguns doentes com síncope apresentam uma resposta anormal à massagem carotídea.^{135, 136} Uma pausa ventricular com duração de 3 s. ou mais e a queda de 50 mmHg ou mais na TA sistólica não são consideradas normais e definem a hipersensibilidade do seio carotídeo.¹³⁷⁻¹³⁹ A massagem do seio carotídeo é uma ferramenta utilizada para demonstrar a síndrome de hipersensibilidade do seio carotídeo em doentes com síncope; a metodologia e os resultados precisos encontram-se documentados nas Orientações para a síncope.¹²⁹ Deve salientar-se que a reprodução dos sintomas durante a massagem é necessária para diagnosticar a síndrome de

hipersensibilidade do seio carotídeo, sendo que sem isso o diagnóstico é de hipersensibilidade carotídea.¹⁴⁰ Embora a síndrome de hipersensibilidade do seio carotídeo seja reconhecida como uma causa potencial de síncope espontânea, esta ainda se encontra sob investigação na prática clínica actual e talvez se encontre subvalorizada.

Quadro 1.4.1 Principais causas de síncope reflexa (adaptado de Brignole *et al.*¹²⁹)

Síncope vasovagal (desmaio comum)
Síncope de hipersensibilidade do seio carotídeo
Síncope situacional
Hemorragia aguda (depleção aguda de fluido)
Tosse e espirro
Estimulação gastrointestinal (engolir, defecar e dor visceral)
Micturição (pós-micturição)
Pós-exercício
Pós-prandial
Outras (e.g. tocar instrumentos de sopro ou praticar levantamento de pesos)
Neuralgia glossofaríngea

1.4.1.1. Indicações para *pacings* em caso de síndrome de hipersensibilidade do seio carotídeo

Os primeiros relatórios relativos à abolição da síncope na síndrome de hipersensibilidade do seio carotídeo através de *pacings* permanentes surgiram nos anos 1970.^{141, 142} Investigações posteriores,^{143, 144} que incluíram estudos comparativos não-aleatorizados,¹⁴⁵ demonstraram que o *pacings* nestes doentes podia reduzir de forma acentuada o número de episódios sincopais, e na década de 80, provou-se que o *pacings* é o tratamento adequado. O primeiro ensaio aleatorizado a comparar casos com e sem *pacings* foi apresentado nos anos 90.¹⁴⁶ Este estudo incluiu 60 doentes: 32 encontravam-se incluídos no grupo com *pacemaker* (18 doentes com *pacemaker* VVI e 14 com *pacemaker* DDD) e 28 no grupo ‘sem tratamento’. Após um seguimento médio de 36+10 meses, a síncope foi recorrente em 9% dos doentes do grupo com *pacemaker*, em comparação com 57% no grupo de doentes não tratados (P < 0,0002). Noutro estudo, os doentes com respostas cardioinibidoras à massagem do seio carotídeo receberam um *pacemaker* concebido para registar os episódios assistólicos. Foram detectadas pausas longas (> 6 s.) em 53% dos doentes ao longo do seguimento de 2 anos, sugerindo que a resposta positiva à massagem cardíaca prediz a ocorrência de longas pausas ventriculares espontâneas¹⁴⁷ e que a terapia com *pacings* consegue prevenir os sintomas destas longas pausas. Desde que se abandonou a terapia farmacológica para a síndrome do seio carotídeo cardioinibidora,¹⁴⁸ o *pacings* cardíaco surge como o único tratamento benéfico para estes doentes,¹⁴³⁻¹⁴⁶ apesar de existir apenas um ensaio aleatorizado positivo com um número relativamente

pequeno de doentes.¹⁴⁷ As recomendações para *pacings* cardíaco em caso de síndrome de hipersensibilidade do seio carotídeo encontram-se sumariadas no *Quadro 1.4.2*.

1.4.1.2. Seleção do modo de *pacings* em caso de síndrome de hipersensibilidade do seio carotídeo

Embora se tenha argumentado que o *pacings* ventricular de câmara única pode ser suficiente nos casos relativamente pouco frequentes em que não existem nem uma componente vasodepressora marcada no reflexo nem o chamado ‘efeito de *pacings* ventricular’,¹⁴⁹ no momento da prescrição dá-se preferência ao *pacings* cardíaco de dupla câmara.^{144, 150} Alguns *pacemakers* de dupla câmara com algoritmos sofisticados foram especialmente concebidos para limitar os efeitos da hipotensão resultante da vasodilatação. Estes algoritmos basearam-se na aceleração da frequência do *pacings* quando a frequência cardíaca intrínseca diminui subitamente. Apesar de os resultados agudos serem favoráveis a estes algoritmos,¹⁵¹ não existe nenhum ensaio bem concebido que demonstre a sua superioridade relativamente à histerese da frequência simples no *pacings* a longo prazo.

1.4.2. Síncope vasovagal

A síncope vasovagal é a causa de ~ 50% de todos os casos de doentes a quem foi reconhecido este sintoma.¹⁵²⁻¹⁵⁴ A história clínica, na grande maioria dos casos, é suficientemente típica para garantir o diagnóstico sem investigações adicionais. Porém, em alguns casos, o teste de Tilt continua a ser a chave da investigação utilizada para diagnosticar a origem vasovagal da síncope. A metodologia, as complicações e os critérios para uma resposta positiva no teste de Tilt já foram descritos em pormenor.¹²⁹ Muitos estudos avaliaram o papel do teste de Tilt na seleção do tratamento, incluindo o *pacings*, para a síncope vasovagal. Dados provenientes de ensaios controlados revelaram que 50% dos doentes com o teste de Tilt inicial positivo obtiveram um resultado negativo aquando da repetição do teste, quer o doente estivesse a receber tratamento, quer fizesse parte do grupo de placebo.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Para além disso, estudos minuciosos não provaram os resultados a longo prazo da terapia de *pacings*.¹⁵⁶ Por fim, o mecanismo da síncope induzida por inclinação foi frequentemente diferente do da síncope espontânea captada pelo registador de eventos implantável.¹⁵⁸ Estes dados mostram que o teste de Tilt possui pouco ou nenhum valor na avaliação da eficácia do tratamento, especialmente no caso de *pacings*.

Quadro 1.4.2 Recomendações para *pacings* cardíaco em caso de síndrome do seio carotídeo

Indicações clínicas	Classe	Nível de evidência
• Síncope recorrente causada por tensão involuntária do seio carotídeo e reproduzida por massagem do seio carotídeo, associada a assistole ventricular com duração superior a 3 s. (o doente pode estar sincopal ou pré-sincopal), na ausência de medicação que se saiba reduzir a actividade do nódulo sinusal	Classe I	C
• Síncope recorrente não explicada, sem tensão involuntária clara do seio sinusal, mas síncope reproduzida por massagem do seio carotídeo, associada a assistole ventricular com duração superior a 3s. (o doente pode estar sincopal ou pré-sincopal), na ausência de medicação que se saiba reduzir a actividade do nódulo sinusal ¹⁴⁵⁻¹⁴⁹	Classe IIa	B
• Primeira síncope, com ou sem tensão involuntária do seio carotídeo, mas síncope (ou pré-síncope) reproduzida por massagem do seio carotídeo, associada a assistole ventricular de duração superior a 3 s, na ausência de medicação que se saiba reduzir a actividade do nódulo sinusal	Classe IIb	C
• Reflexo de hipersensibilidade do seio carotídeo sem sintomas	Classe III	C

1.4.2.1. Terapia sem *pacings* em caso de síncope vasovagal

Apesar de a síncope vasovagal ser a mais frequente de todas as causas de desmaio, as estratégias de tratamento actuais baseiam-se numa compreensão incompleta da patologia do desmaio. Na maioria dos casos, os doentes que procuram conselho médico depois de terem sofrido uma síncope vasovagal pretendem sobretudo assegurar-se da natureza benigna da sua condição. Com base principalmente na revisão da sua história clínica, os doentes devem ser informados da possível recorrência da síncope. O aconselhamento inicial deve também incluir conselhos sobre a hidratação e os sintomas premonitórios que podem permitir o reconhecimento de um episódio iminente, de forma a serem tomadas precauções como deitar-se ou realizar manobras isométricas, para evitar ou limitar a perda de consciência. Os tratamentos farmacológicos em doentes com síncope vasovagal, em geral eficazes nos ensaios não aleatorizados, têm sido continuamente desapontantes nas séries aleatórias.^{159, 160}

1.4.2.2. Indicações para *pacings* em caso de síncope vasovagal

Ensaio não aleatorizados. A fundamentação subjacente ao *pacings* em caso de doentes com síncope vasovagal baseia-se na observação frequente de longas pausas ventriculares espontâneas ou induzidas por inclinação

nesses doentes. No entanto, os resultados de testes de Tilt demonstraram, em geral, que o *pacing* não consegue prevenir a síncope, embora possa prolongar o pródromo.^{161,162} O *pacing* tem, no entanto, sido objecto de vários estudos de observação, pequenos e grandes, quer num único centro, quer em múltiplos,¹⁶¹⁻¹⁶⁴ que revelam eficácia em populações de doentes criteriosamente seleccionadas.

Ensaio aleatorizados. A eficácia do *pacing* foi estudada em cinco ensaios multicêntricos aleatorizados controlados:¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ os três ensaios não ocultos¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ produziram resultados positivos, enquanto os dois ensaios ocultos^{168,169} obtiveram resultados negativos. As evidências mais fortes que apoiam o *pacing* provêm do estudo norte-americano Vasovagal Pacemaker Study (VPS)¹⁶⁶ e do ensaio europeu VASIS.¹⁶⁵ No estudo aleatorizado controlado *Syncope Diagnosis and Treatment Study* (SYDIT),¹⁶⁷ os doentes do grupo de controlo foram tratados com atenolol, sendo que o *pacemaker* foi superior ao beta-bloqueador na prevenção da recorrência de síncope. Após a publicação destes três ensaios, considerou-se que o *pacing* é um tratamento viável para doentes com síncope vasovagais frequentes. No entanto, quer o VPS II¹⁶⁸ quer o *Vasovagal Syncope and Pacing Trial* (Synpace)¹⁶⁹ obtiveram resultados contraditórios. Estes diferiram dos ensaios anteriores porque os doentes do grupo de controlo receberam um *pacemaker* permanente que foi desligado. Embora se tenha verificado uma redução de 30% na taxa de recorrência de síncope (95% IC - de 33 a 63%), o estudo VPS II não conseguiu demonstrar uma superioridade significativa da terapia com *pacemaker*. No estudo Synpace, houve recorrência de síncope em 50% dos doentes a quem foi atribuído um *pacemaker* activo e em 3% dos doentes tratados com um *pacemaker* em *standby*. Tal como já foi referido nas Orientações para a síncope,¹²⁹ se os resultados dos cinco ensaios se sobrepuserem, foram avaliados 318 doentes e houve recorrência de síncope em 21% (33/156) dos doentes com *pacing* e em 44% (72/162) dos doentes a quem não foi implantado um *pacemaker* ($P < 0,001$). No entanto, todos os estudos revelaram fragilidades e os estudos de seguimento posteriores que se debruçaram sobre muitas destas limitações, especialmente os critérios de selecção para pré-implante dos doentes que poderiam beneficiar com a terapia de *pacemaker*, necessitam de ser terminados antes de o *pacing* poder ser considerado como uma terapia eficaz em grupos seleccionados de doentes com síncope vasovagal recorrente.

A eficácia inadequada do *pacing* não deve surpreender, pois pode esperar-se que o *pacing* corrija as pausas ventriculares mas este não pode impedir a hipotensão causada por vasodilatação, que é frequentemente o mecanismo dominante na perda de consciência na síncope vasovagal. Um estudo recente

que utilizou o registador de eventos implantável¹⁵⁸ concluiu que apenas em cerca de metade dos doentes se observou uma pausa assistólica no momento da síncope espontânea. O papel do registador de eventos implantável na selecção dos doentes que podem possivelmente beneficiar com o *pacing* cardíaco foi avaliado no estudo ISSUE 2,¹⁷⁰ confirmando assim dados anteriores¹⁵⁸ que indicavam que os doentes seleccionados com base na detecção da síncope espontânea assistólica pelo registador de eventos implantável poderiam obter benefícios com o *pacing*. De qualquer forma, deve salientar-se que a decisão de implantar um *pacemaker* deve ser mantida no contexto clínico de uma condição benigna, que afecta com frequência doentes jovens em quem *pacemakers* e eléctrodos podem ser associados, por várias décadas, a complicações. Assim, o *pacing* cardíaco deve limitar-se a um grupo pequeno de doentes criteriosamente seleccionados que sofrem de síncope vasovagal recorrente grave e assistole prolongada durante o registo de Holter e/ou o teste de Tilt. As recomendações para *pacing* cardíaco em caso de síncope vasovagal encontram-se sumariadas no Quadro 1.4.3. Se o *pacing* for considerado aconselhável para o tratamento da síncope vasovagal, o dispositivo utilizado deve permitir a programação dos modos que fazem o *pacing* do ventrículo sempre que necessário, de um ciclo para o outro (histerese DDIRp, DDD/AMC, histerese DDDpAVD),¹⁶⁵ e o controlo de reduções abruptas da frequência (resposta à redução da frequência, regularização da frequência, *flywheel*, etc.)^{166, 167} Pequenas séries demonstraram que os *pacemakers* com sensores hemodinâmicos (impedância intracardíaca e aceleração endocardial em picos) conseguem diagnosticar os episódios vasovagais antes do momento da redução da frequência. Os algoritmos de tipo AAI são contra-indicados.

Quadro 1.4.3 Recomendações para *pacing* cardíaco em caso de síncope vasovagal

Indicações clínicas	Classe	Nível de evidência
Nenhuma	Classe I	
1. Doentes com idade superior a 40 anos com síncope vasovagal recorrente grave que revelam assistole prolongada durante o ECG e/ou teste de Tilt, após ineficácia de outras opções terapêuticas e após serem informados dos resultados contraditórios dos ensaios	Classe IIa	C
2. Doentes com idade inferior a 40 anos com síncope vasovagal recorrente grave que revelam assistole prolongada durante o ECG e/ou teste de Tilt, após ineficácia de outras opções terapêuticas e após serem informados dos resultados contraditórios dos ensaios	Classe IIb	C
1. Doentes sem bradicardia demonstrável durante a síncope reflexa	Classe III	C

1.4.3. Síncope sensível à adenosina

Muitas séries que incluíram avaliações extensas revelaram que 20-30% dos doentes com episódios sincopais não têm um diagnóstico preciso.^{153, 171} Esta observação levou a novos testes para a investigação de doentes com síncope de origem desconhecida. Entre estes, a injeção de um bólus intravenoso de 20 mg de adenosina foi considerada útil e alcançou alguma aceitação.^{172,173} A metodologia e os critérios positivos do teste encontram-se documentados.^{129,172,173} Embora não se verificasse um consenso quanto aos critérios positivos, verificou-se uma diminuição no número de doentes sem diagnóstico no final de um trabalho conjunto extenso (provavelmente entre 5 a 10%). O único resultado valorizável foi uma pausa ventricular anormalmente longa durante a injeção de adenosina. Esta longa pausa, com duração superior a 6¹⁷³ ou >10s¹⁷² deveu-se ao início súbito do bloqueio AV. Os doentes seleccionados com base naquele resultado foram submetidos à implantação de um *pacemaker* permanente. A terapia foi testada numa série aleatória de 20 doentes,¹⁷⁵ cujos resultados se revelaram a favor do *pacing*: após um seguimento médio de 52 meses, nenhum doente do grupo com *pacing* apresentou recorrências, enquanto 6 doentes do grupo sem *pacing* registaram síncope (p <0,02). A avaliação destes resultados favoráveis foi dificultada pela observação do ritmo cardíaco detectado pelo registor de eventos implantável durante a recorrência sincopal: apenas 50% dos doentes tiveram bradicardia.^{174,176,177} Por fim, até ao momento, não se efectuou qualquer estudo aleatorizado bem concebido capaz de determinar a utilidade do *pacing* em doentes com o teste de ATP positivo,¹²⁹ não sendo possível, desta forma, fazer

recomendações definitivas.

1.5. Pediatria e doenças cardíacas congénitas

As indicações para *pacing* cardíaco permanente em crianças e adolescentes, apesar das suas semelhanças com as dos adultos, são apresentadas numa secção diferente, pois existe um número de factores determinantes que têm que ser avaliados antes de se tomar a decisão de implantar um dispositivo de *pacing* permanente.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ (Quadro 1.5.1).

A lógica subjacente à decisão da implantação do *pacing* será baseada na idade do doente e nos sintomas, no tipo de doença e na sua história natural, e na possível coexistência de doença cardíaca congénita estrutural. As principais indicações para *pacing* em doentes com esta idade são a bradicardia sintomática, a síndrome bradicardia-taquicardia, o bloqueio AV de terceiro grau congénito, o bloqueio AV de segundo ou terceiro grau avançado, adquirido ou cirúrgico, e a síndrome de QT-longo.

De qualquer forma, a decisão de utilizar o *pacing* em bebés, crianças ou adolescentes não é fácil, uma vez que, para além das peculiaridades técnicas que se encontram muitas vezes associadas ao procedimento, podem surgir com frequência preocupações relativas à inadequação do sistema de *pacing* ao desenvolvimento da criança e aos problemas psicológicos levantados pelo doente ou pela família. É, ao mesmo tempo, claro que, nos nossos dias, qualquer adiamento não razoável da decisão de *pacing* que deixe o doente com ritmos de escape ventricular ou nodal lentos conduz frequentemente a mais problemas cardíacos funcionais e estruturais, podendo expôr o doente ao risco de morte súbita.

Quadro 1.5.1 Recomendações para *pacing* cardíaco em pediatria e doença cardíaca congénita

Indicações clínicas	Classe	Nível de evidência
1. Bloqueio auriculoventricular de terceiro grau congénito com qualquer das seguintes condições: Sintomas Frequência ventricular < 50-55/min em bebés Frequência ventricular < 70/min em caso de doença cardíaca congénita Disfunção ventricular Ritmo de escape QRS alargado Ectopia ventricular complexa Pausas ventriculares abruptas > 2-3x a extensão do ciclo básico QTc prolongado Bloqueio mediado pela presença de anticorpos maternos ¹⁸⁸⁻¹⁹⁸	Classe I	B
2. Bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau com Bradicardia sintomática ^a Disfunção ventricular	Classe I	C
3. Bloqueio de segundo ou terceiro grau - Mobitz tipo II pós-operatório que persiste pelo menos 7 dias após cirurgia cardíaca ^{199, 200}	Classe I	C
4. Disfunção do nódulo sinusal com correlação de sintomas ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶		
1. Bradicardia sinusal assintomática na criança com doença cardíaca congénita complexa e Frequência cardíaca em repouso < 40/min ou Pausas na frequência ventricular > 3 s ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶	Classe IIa	C

Quadro 1.5.1 *Continuação*

Indicações clínicas	Classe	Nível de evidência
2. Síndrome de bradicardia-taquicardia com necessidade de antiarrítmicos quando outras opções terapêuticas, como a ablação por cateter, não são possíveis ¹⁸⁷	Classe IIa	C
3. Síndrome QT-longo com Bloqueio auriculoventricular de terceiro grau ou 2:1 Bradicardia sintomática (espontânea ou induzida por beta-bloqueador) Taquicardia ventricular dependente de pausa ²⁰¹⁻²⁰³	Classe IIa	B
4. Doença cardíaca congênita e hemodinâmica alterada provocada por bradicardia sinusal ^a ou perda de sincronia auriculoventricular	Classe IIa	C
1. Bloqueio auriculoventricular congênito de terceiro grau sem indicação para <i>pacings</i> de Classe I ¹⁸⁸⁻¹⁹⁸	Classe IIb	B
2. Bloqueio auriculoventricular transitório de terceiro grau em pós-operatório com bloqueio bifascicular residual	Classe IIb	C
3. Bradicardia sinusal assintomática em adolescentes com doença cardíaca congênita e Frequência cardíaca em repouso < 40/min ou Pausas na frequência ventricular > 3 s ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶	Classe IIb	C
4. Doenças neuromusculares com bloqueio auriculoventricular de qualquer grau sem sintomas	Classe IIb	C
1. Bloqueio auriculoventricular transitório em pós-operatório com regresso da condução auriculoventricular num período de 7 dias	Classe III	B
2. Bloqueio bifascicular assintomático em pós-operatório com e sem bloqueio auriculoventricular	Classe III	C
3. Bloqueio auriculoventricular de segundo grau - tipo I assintomático	Classe III	C
4. Bradicardia sinusal assintomática no adolescente com frequência cardíaca mínima > 40/min e pausa máxima do ritmo ventricular < 3 s ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶	Classe III	C

Ao significado clínico da bradicardia encontra-se dependente da idade.

1.5.1. Disfunção do nódulo sinusal e síndrome de bradicardia-taquicardia em idades jovens

A doença do nódulo sinusal, embora pouco comum, é cada vez mais observada em crianças e adolescentes, especialmente após cirurgia auricular para doenças cardíacas congénitas.^{178,180-183} Em doentes jovens com bradicardia sinusal, o critério com mais peso na decisão do *pacings* é o dos sintomas (i.e. síncope ou fraqueza inapropriada ou dispneia), em vez de critérios relacionados com a frequência cardíaca absoluta.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ O significado clínico da bradicardia depende da idade, uma vez que uma frequência cardíaca baixa (< 50/min) pode ser considerada normal num adolescente treinado mas não num bebé.

A síndrome de bradicardia-taquicardia é muitas vezes observada em doentes submetidos a cirurgia devido a doença cardíaca congénita. Esta síndrome manifesta-se por períodos de bradicardia que se encontram frequentemente associados a taquicardia auricular ou *flutter* auricular. A natureza mista da síndrome torna o tratamento difícil ou ineficaz e requer frequentemente uma abordagem terapêutica complexa, que combina medicação anti-arrítmica, ablação por cateter, ou algoritmos de *pacings* anti-taquicardia especiais, com *pacings* ventricular convencional para tratar episódios de bradicardia excessiva.

Embora a medicação a longo prazo com fármacos anti-arrítmicos como a amiodarona ou o sotalol possa ser eficaz no tratamento de taquicardias auriculares e de *flutter* auricular, provoca frequentemente o

agravamento dos episódios de bradicardia, necessitando, como terapia complementar, de *pacings* ventricular permanente como *backup*.

Os resultados clínicos de ensaios multicêntricos prospectivos de *pacings* anti-taquicardia que utilizam dispositivos equipados com algoritmos especiais sugerem uma eficácia razoável (54%) nos grupos de doentes selecionados.¹⁸⁷ Nestes casos, deve ter-se em conta que o *pacings* anti-taquicardia pode provocar uma maior aceleração da arritmia auricular, da condução AV 1:1 e da morte súbita. Para evitar esta eventualidade, recomenda-se vivamente a administração de agentes bloqueadores do nódulo AV.

Nos últimos anos, uma multiplicidade de experiências, em conjunto com novos sistemas avançados de mapeamento electro-anatómico, contribuiu para um aumento do sucesso da ablação por cateter no tratamento de taquicardias auriculares e de *flutter* auricular que se desenvolvem em doentes com doença cardíaca congénita.¹⁷⁸ No entanto, e apesar das alternativas terapêuticas disponíveis, a síndrome bradicardia-taquicardia continua a ser um problema não tratável com resultados incertos em doentes jovens.

1.5.2. Bloqueio auriculoventricular congénito

O bloqueio AV congénito é uma condição relativamente rara que se deve a um desenvolvimento embrionário anormal do nódulo AV, ou é o resultado embrionário de lúpus eritematoso materno.^{188, 189} As doenças cardíacas congénitas, tais como a transposição corrigida das

grandes artérias e os defeitos dos septos ventricular e auricular ostium primum, podem encontrar-se associadas a bloqueio AV de terceiro grau. Hoje em dia, a nossa capacidade de efectuar um estudo diagnóstico do embrião no ventre materno permite detectar o problema entre a 18^a e a 20^a semana de gestação.

O bloqueio AV congénito isolado, como problema clínico em bebés e crianças, é especialmente marcado por uma frequência cardíaca baixa pouco comum, mais do que pelos sintomas que provoca.^{188, 190} O ECG revela normalmente um bloqueio AV de terceiro grau com um ritmo de escape estável de complexo QRS estreito.^{188, 190} A história natural da doença em crianças com *pacings* é actualmente bem conhecida a partir de vários estudos de observação.¹⁹⁰⁻¹⁹⁵ Este conhecimento do desenvolvimento da doença, tal como é revelado por técnicas modernas de diagnóstico, assim como os desenvolvimentos no campo do *pacings*, modificaram a visão relativa às indicações e ao momento mais adequado para o *pacings*. É actualmente claro que a sintomatologia das crianças não representa o critério principal para o *pacings*: o ponto de vista mais consensual reconhece que a utilização do *pacings* desde cedo, baseada em vários critérios (frequência cardíaca média, pausas na frequência intrínseca, tolerância ao exercício, bloqueio mediado pela presença de anticorpos maternos e a estrutura do coração), é o tratamento recomendado.^{178, 191-198} Os últimos estudos prospectivos demonstraram que o *pacings* utilizado cedo (no momento do diagnóstico) oferece vantagens, como o aumento da sobrevivência, o limitar da possibilidade de episódios sincopais, e a interrupção da disfunção miocárdica progressiva e da regurgitação mitral num número significativo de doentes.

1.5.3. Bloqueio auriculoventricular e cirurgia cardíaca

O bloqueio AV é uma das maiores complicações da cirurgia para as doenças cardíacas congénitas e ocorre em 1-3% das operações. Recomenda-se a implantação de *pacemaker* em doentes com bloqueio cardíaco pós-operatório persistente com duração de 7 dias. É visível, numa percentagem significativa de doentes, uma recuperação tardia da condução AV após o implante de *pacemaker* em caso de bloqueio pós-cirúrgico. Não foi, no entanto, possível identificar os precursores clínicos relacionados com as características dos doentes, o tipo de bloqueio ou o tipo de reparação.^{199, 200}

1.5.4. Síndrome QT-longo

A síndrome QT longo é uma doença familiar arritmogénica com um risco elevado de MSC provocada por fibrilhação ventricular e *torsade de pointes*. O *pacings* cardíaco é indicado para doentes com coincidência de bloqueio AV ou evidência de

bradicardia sintomática (espontânea ou induzida por terapia com beta-bloqueadores) ou taquicardia ventricular dependente de pausa²⁰¹ (Quadro 1.5.1)

Após a implantação do *pacemaker*, deve continuar-se o tratamento com beta-bloqueadores. Dorostkar *et al.*,²⁰² referiu que o maior grupo de doentes com síndrome QT-longo (37 doentes) tratados com uma terapia de *pacemaker* e beta-bloqueadores e com um período de seguimento médio de 6,3 anos revelou que a incidência de morte súbita, morte súbita abortada ou síncope foi inaceitavelmente elevada (24%). Desta forma, em doentes com QT-longo de alto risco, especialmente sobreviventes de paragem cardíaca, deve recomendar-se a implantação de um cardioversor desfibrilhador.^{201, 203}

1.5.5. Adultos com doença cardíaca congénita

Os adultos com doença cardíaca congénita fazem parte de um grupo crescente da população. Como consequência da capacidade de reparar cirurgicamente ou de tratar de forma paliativa doentes com doença cardíaca congénita, 85% dos quais nasceram com defeitos congénitos e irão sobreviver até à idade adulta, muitos destes doentes apresentam a necessidade de *pacings* ao longo da vida como resultado da cirurgia, enquanto outros podem requerer *pacings* anti-taquicardia mais tarde ou para facilitar a terapia farmacológica para taquiarritmias (Quadro 1.5.1). Actualmente, a incidência de bloqueio AV cirúrgico após a reparação de defeitos do septo e da tetralogia de Fallot diminuiu, mas foi contrabalançada pelo aumento do *pacings* após a reparação de defeitos complexos. Um grupo importante de doentes que necessita de terapia com *pacemaker* inclui doentes que sofreram manipulação auricular e suturas, e.g. nos procedimentos de Fontan, Mustard e Senning.^{178-180, 204} Podem ser observadas bradiarritmias e taquiarritmias no pós-operatório imediato ou na parte final do seguimento. Walker *et al.*²⁰⁴ apresentaram recentemente resultados a longo prazo após implante de *pacemaker* num estudo retrospectivo de 168 adultos com doença cardíaca congénita. Quarenta e cinco por cento dos doentes necessitaram de *pacings* peri-operatório. O bloqueio AV foi a indicação para implante de *pacemaker* em 65% dos casos, a disfunção do nóculo sinusal em 29% e o QT-longo e a taquicardia nos restantes. No primeiro implante, 63% dos *pacemakers* foram endocárdicos. Observaram-se dificuldades no acesso vascular em 15% dos doentes como consequência de anomalias nas veias, cirurgias anteriores ou obstrução venosa. Quarenta e dois por cento dos doentes receberam um *pacemaker* de dupla câmara no seu implante inicial, enquanto em 14% se fez um *upgrade* no seguimento. Neste grupo de doentes, 45% permaneceu em risco de arritmias auriculares independentemente do modo de *pacings*.

1.5.6. Selecção do dispositivo e do modo

Em doentes com bloqueio AV e função ventricular normal ou em crianças pequenas, *pacings* ventricular com resposta em frequência (VVIR) é suficiente para manter boa função cardíaca na maioria dos doentes. Em crianças pequenas, a presença de dois eléctrodos na veia subclávia ou na veia cava superior pode provocar um risco elevado de trombose e de oclusão venosa. Em adolescentes e jovens adultos, pode fazer-se um *upgrade* do sistema para um *pacemaker* de dupla câmara. A disfunção ventricular ou a insuficiência cardíaca declarada, a síndrome de *pacemaker* e outros sintomas relacionados com assincronia crónica entre contracções ventriculares e auriculares são indicações comuns para a conversão para um sistema de *pacings* de dupla câmara.^{178-180, 204-208} É possível implantar o *pacings* VDD de eléctrodo único em crianças com bloqueio AV de terceiro grau. Este fornece *pacings* endocárdico sincrónico auricular sem ser necessário um sistema com dois eléctrodos, sendo recomendado como uma alternativa viável ao sistema de *pacings* de dois eléctrodos em doentes jovens com a condução AV alterada.

Novos dados mostram que os modos de *pacings* DDD e VDD podem exercer um efeito prejudicial a longo prazo na activação electromecânica assíncrona induzida pelo *pacings* do ápex ventricular direito, que resulta numa nefasta remodelação VE. Devem considerar-se locais alternativos de *pacings*.²⁰⁹

O nível mais elevado da frequência cardíaca em bebés e crianças, em comparação com o dos adultos, provoca um aumento do consumo de energia, especialmente na presença de limiares elevados de *pacings*. Nestes doentes, a prevenção do limiar automático de *pacings* desempenha um papel essencial no aumento da segurança do *pacings*, na diminuição do consumo de energia e no prolongamento da vida da bateria.²¹⁰

Em crianças e adolescentes, o atraso da condução intraventricular e AV é frequentemente observado após cirurgia cardíaca congénita complexa; a ICC encontra-se presente em alguns destes doentes. Nestes casos seleccionados e também em doentes com miocardiopatia dilatada, quando existe uma dissincronia VE substancial, a TRC parece ser aplicável e eficaz.²¹¹⁻²¹³ A experiência clínica com TRC em doentes jovens continua a ser, até ao momento, muito limitada. Dubin *et al.*²⁰² apresentaram recentemente a revisão de uma experiência multicêntrica retrospectiva em 52 doentes de 13 instituições, em que verificaram que a TRC parece proporcionar benefícios à população pediátrica com doença cardíaca congénita.

1.6. Transplante cardíaco

Os objectivos do *pacings* permanente em doentes com transplante cardíaco são três:

- apoio cronotrópico;
- coordenação das câmaras cardíacas para melhorar

- o desempenho mecânico;
- monitorização da rejeição.

As bradiarritmias são comuns no período imediato ao pós-transplante e são observáveis em até 64% dos receptores.²¹⁴⁻²¹⁶ A percentagem de implantes de *pacemakers* permanentes varia de 2,8 a 29%, dependendo dos critérios utilizados.^{215, 217} Demonstrou-se, no entanto, que a técnica cirúrgica tem um impacto importante na ocorrência da disfunção do nódulo sinusal.^{218, 219} A alteração de anastomose auricular padrão para anastomose bicaval, por exemplo, reduziu de forma acentuada a necessidade de implantação de *pacemaker*.^{218, 219}

A disfunção do nódulo sinusal é a indicação mais frequente para *pacings* permanente em doentes com transplante cardíaco.^{216, 219} As possíveis causas para a disfunção do nódulo sinusal incluem o trauma cirúrgico, lesão da artéria do nódulo sinusal, ou isquémia e períodos prolongados de isquémia cardíaca.^{215, 219} O bloqueio AV é menos comum e encontra-se provavelmente relacionado com a preservação inadequada do coração doado.^{216, 219}

No transplante cardíaco ortotópico padrão, a incompetência cronotrópica é inevitável devido à perda do controlo autónomo. A resposta da frequência cardíaca ao exercício caracteriza-se pelo atraso do início, por uma frequência de subida reduzida e uma frequência máxima inferior no pico do exercício. No seguimento do exercício, a frequência cardíaca aumenta mais e depois abranda gradualmente com o tempo. A resposta cronotrópica melhora após a terceira semana e permanece inalterada após 6 meses, provavelmente como resultado de inervações desadequadas do nódulo sinusal doado.²²⁰

As funções do nódulo sinusal e do nódulo AV melhoram, no entanto, ao longo das primeiras semanas após o transplante.²¹⁷ Assim, atrasar a implantação do *pacemaker* permite a recuperação espontânea do nódulo sinusal e uma selecção de doentes mais adequada.

Como não existem critérios estabelecidos para identificar os doentes que possam necessitar de *pacemaker*, o momento óptimo para o implante do *pacemaker* após o transplante é crucial. Os especialistas são consensuais quanto ao facto de os doentes em quem a bradicardia persiste após a terceira semana do pós-operatório, apesar do tratamento com teofilina, necessitarem da implantação de *pacemaker* permanente. O *pacings* restaura a competência cronotrópica e melhora a capacidade de exercício. Como a preservação da sincronia AV resulta num aumento do desempenho cardíaco, são recomendados o modo DDDR com *pacings* ventricular minimizado, ou o AAIR em caso de condução nodal AV intacta.²¹⁹ As recomendações para *pacings* após transplante cardíaco encontram-se sumariadas no Quadro 1.6.1.

Quadro 1.6.1 Recomendações para *pacings* cardíaco após transplante cardíaco

Indicações clínicas	Classe	Nível de evidência
Bradiarritmias sintomáticas provocadas por disfunção do nódulo sinusal ou bloqueio auriculoventricular 3 semanas após o transplante	Classe I	C
Incompetência cronotrópica que dificulta a qualidade de vida no período pós-transplante tardio	Classe IIa	C
Bradiarritmias sintomáticas entre a primeira e a terceira semanas após o transplante	Classe IIb	C
1. Bradiarritmias assintomáticas e incompetência cronotrópica tolerada 2. Monitorização da rejeição cardíaca exclusivamente 3. Bradiarritmias durante a primeira semana após o transplante	Classe III	C

2. *Pacing* em condições específicas

2.1. Miocardiopatia hipertrófica

A miocardiopatia hipertrófica é uma doença cardíaca geneticamente transmitida que se caracteriza pela hipertrofia ventricular e a degradação miofibrilar. Em cerca de 25% dos doentes com miocardiopatia hipertrófica, a hipertrofia assimétrica do septo interventricular provoca um gradiente de pressão dinamicamente variável entre o ápex do VE e o tracto de saída (TSVE).²²¹ O estreitamento do tracto de saída é causado pela protrusão do septo hipertrofiado e pelo movimento anterior sistólico da válvula mitral em direcção ao septo interventricular assimetricamente hipertrofiado. A regurgitação da válvula mitral é frequente. Estudos minuciosos mais antigos sobre *pacings* revelaram que o *pacings* do ventrículo direito podia reduzir o gradiente TSVE em 30%.²²²⁻²²⁴

2.1.1. Fundamentação para *pacings* DDD com um curto intervalo auriculoventricular em caso de miocardiopatia hipertrófica obstrutiva

A pré-excitação do ápex do ventrículo direito altera o padrão das contracções ventriculares, criando uma dissincronia regional (dessincronização). O padrão de activação VE alterado com a activação tardia da parte basal do septo e da contractibilidade VE diminuída²²⁵⁻²²⁷ aumenta o diâmetro sistólico VE e reduz o movimento anterior sistólico da válvula mitral, o que leva à redução do gradiente TSVE. Observaram-se também efeitos semelhantes em doentes com hipertrofia simétrica hipertensiva e obliteração da cavidade distal.²²⁷ A pré-excitação do ápex do ventrículo direito consegue-se através de um curto intervalo AV induzido por *pacings* DDD. O sinal auricular faz disparar o *pacings* ventricular

direito antes da condução AV espontânea. Para além do padrão alterado das contracções ventriculares, o *pacings* provoca ainda a redistribuição da pressão das paredes, causando provavelmente alterações no fluxo sanguíneo coronário.²²⁸⁻²³⁰ Na ausência de doença na válvula mitral, o *pacings* DDD reduz a insuficiência mitral,²³¹ o que, por sua vez, se espera ajude a manter a contribuição auricular do preenchimento ventricular. Estes efeitos benéficos do *pacings* podem ser neutralizados pelos efeitos potencialmente negativos do curto intervalo AV induzido pelo *pacings* DDD, pois o *pacings* pode aumentar a pressão da aurícula esquerda^{232, 233} ao mesmo tempo que reduz o enchimento e as pressões associadas no VE.²²⁷ Desta forma, os benefícios da redução do gradiente TSVE e o aumento do volume sistólico final em 45% podem ser contrabalançados pela redução do relaxamento do ventrículo como resultado do *pacings*.^{234, 235} Um estudo sugere que o efeito negativo na função diastólica ocorre principalmente em doentes sem disfunção diastólica prévia.²³⁶ Por outro lado, nos doentes com disfunção diastólica mais grave, o *pacings* DDD não causa maior deterioração na função diastólica.

Após um ano de *pacings*, mantém-se a redução do gradiente quando o *pacings* é descontinuado, o que sugere a remodelação ventricular como resultado do *pacings*.^{237, 238} Não existem, no entanto, evidências de que o *pacings* reduza o espessamento do septo.

2.1.1.1. Efeitos clínicos do *pacings* DDD com um curto intervalo auriculoventricular na miocardiopatia hipertrófica obstrutiva

Estudos não controlados indicaram que o *pacings* DDD com um curto intervalo AV reduz o gradiente TSVE e alivia os sintomas graves em doentes com miocardiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO).²³⁹⁻²⁴¹ Um estudo aleatorizado transversal de 83 doentes com um gradiente TSVE de, pelo menos, 30 mmHg em repouso demonstrou que o *pacings* DDD com um curto intervalo AV reduziu o gradiente, melhorou a classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e aliviou os sintomas com efeitos continuados ao longo de 3 anos.^{242, 243} A tolerância ao exercício apenas foi melhorada em sujeitos com uma redução da duração inicial do exercício, em quem se observou uma melhoria de 21% durante o período de *pacings* DDD.

Estes resultados não foram confirmados por dois estudos aleatorizados transversais mais pequenos.^{244, 245} Em um dos estudos, de 54 doentes com gradiente TSVE de, pelo menos, 50 mmHg após 3 meses de *pacings*, o benefício do *pacings*, em comparação com o grupo de controlo, apenas foi observado em doentes com idade superior a 55 anos.²⁴⁴ Neste estudo, o gradiente TSVE apresentou uma redução acentuada mesmo nos primeiros 3 meses, com um efeito mantido ao longo de 12 meses. Apenas se observou uma melhora sintomática reflectida na qualidade de vida e na classe funcional 12

meses após a implantação do *pacings* DDD. Estes resultados ilustram a ausência de correlação directa entre a redução do gradiente TSVE e o alívio dos sintomas. A implantação de *pacemaker* provocou, para além disso, um efeito placebo que se tornou visível após 3 meses de *pacings*.²⁴⁶ Os resultados a longo prazo deste mesmo estudo sugerem, no entanto, que o efeito do tratamento permanece após um ano de tratamento, quando se esperava que o efeito placebo já tivesse desaparecido.^{243, 247} Outro estudo sugere efeitos benéficos semelhantes do *pacings* em doentes sem um gradiente TSVE significativo em repouso.²⁴⁸

Embora existam evidências claras de que alguns doentes beneficiam com o *pacings*, não se divisaram, até ao momento, formas de prever a sua resposta. A redução do gradiente TSVE não se encontra correlacionada com a melhora sintomática.²⁴²⁻²⁴⁴ Num estudo retrospectivo com 12 meses de seguimento, os doentes com a função diastólica alterada eram geralmente mais idosos e tinham mais possibilidades de usufruir de benefícios do *pacings* relativamente à classe NYHA do que os doentes com a função diastólica normal.²³⁶ Embora esta observação provenha de um único estudo, é corroborada por uma análise de subgrupo de outro estudo,²⁴⁴ que refere que os doentes com idade mais avançada podem obter benefícios com o *pacings*.

2.1.2. Administração e programação da terapia

A posição do eléctrodo do ventrículo direito no ápex ventricular direito,²⁴⁹ a pré-excitação de todo o ápex do ventrículo direito e o preenchimento diastólico óptimo do VE são factores de importância vital para os resultados terapêuticos. Uma vez a função diastólica alterada, em caso de CMHO, o intervalo AV é essencial para assegurar a contribuição auricular total para o preenchimento ventricular. O intervalo AV óptimo define-se como o maior intervalo AV que provoca a pré-excitação total do ventrículo induzida por *pacings* (QRS alargado) sem perturbar o enchimento VE. O intervalo AV em sensing tem que ser inferior ao intervalo PR para permitir o *pacings* ventricular. Em alguns doentes com CMHO e com um curto intervalo PR próprio, a ablação do nódulo AV como terapia complementar pode melhorar o efeito terapêutico do *pacings*.^{250, 251} Deve programar-se o limite máximo da frequência para um valor mais elevado do que a frequência sinusal mais rápida alcançável durante o exercício, para garantir o *pacings* ventricular permanente mesmo em momentos de exercício vigoroso.

2.1.3. Indicações para *pacings* em caso de miocardiopatia hipertrófica obstrutiva

O *pacings* DDD reduz parcialmente o gradiente TSVE, e melhora a classe NYHA e a qualidade de vida dos doentes com MCHO, como se encontra

documentado num estudo aleatorizado com seguimento de 3 anos.^{242, 243} Quando comparado com a ablação septal e a miectomia, as melhorias do gradiente TSVE e dos sintomas apresentam, no entanto, uma magnitude inferior.²⁵² As vantagens do *pacings* são a relativa simplicidade do procedimento, em comparação com a ablação do septo ou a miectomia. A ausência de grandes ensaios aleatorizados torna as indicações para *pacings* controversas. Não existem actualmente evidências que sugiram que o *pacings* altera a progressão da doença ou reduz a mortalidade. Por conseguinte, o *pacings* DDD pode apenas ser considerado para doentes com contra-indicações para a ablação septal ou a miectomia, ou para aqueles que necessitam de *pacings* devido a bradicardia ou com indicação para um CDI. O *pacings* pode, assim, ser uma opção primária em caso de doentes idosos com MCHO refractária ao tratamento farmacológico.^{242, 243} As recomendações para *pacings* em caso de MCHO encontram-se sumariadas no Quadro 2.1.1.

Quadro 2.1.1 Recomendações para *pacings* cardíaco após transplante cardíaco

Indicações clínicas	Classe	Nível de evidência
Nenhuma	Classe I	C
Bradicardia sintomática induzida por beta-bloqueadores quando não são aceitáveis terapias alternativas	Classe IIa	C
Doentes com miocardiopatia hipertrófica refratária aos fármacos com gradiente TSVE em significativo repouso ou provocado ²⁴⁰⁻²⁴² e contra-indicações para ablação septal ou miectomia	Classe IIb	A
1. Doentes assintomáticos	Classe III	C
2. Doentes sintomáticos que não apresentam obstrução TSVE		
TSVE = tracto de saída do ventrículo esquerdo		

2.2. Apneia do sono

A apneia do sono/síndrome de hipopneia é uma perturbação respiratória muito comum, que afecta 4% dos homens de meia-idade e 2% das mulheres.²⁵³ Define-se como a interrupção total ou parcial do fluxo de ar inspiratório durante o sono, o que provoca a redução da saturação da oxihemoglobina e a fragmentação do sono. A síndrome pode ser classificada como central ou obstrutiva, sendo que, no primeiro, a perturbação respiratória se deve à interrupção da actividade do diafragma causada pela disfunção dos mecanismos de regulação centrais do controlo da respiração, sendo muito comum nos doentes com ICC; no último caso, o tónus muscular das vias respiratórias superiores é insuficiente para manter a sua patência. Ambos os tipos se encontram associados a um aumento

da morbidade e da mortalidade cardiovasculares.^{254, 255} O diagnóstico da síndrome baseia-se na polisonografia efectuada durante uma noite, enquanto o tratamento proposto consiste na aplicação de pressão positiva contínua nas vias aéreas.²⁵⁶

Num estudo recentemente publicado,²⁵⁷ verificou-se que o *pacings overdrive* auricular com uma frequência 15 b.p.m. mais elevada do que a frequência cardíaca nocturna média produz um efeito positivo na apneia do sono, reduzindo tanto os episódios apneicos centrais como obstructivos em doentes a quem já tinha sido implantado *pacings* por indicações convencionais. A maioria dos doentes sofria de apneia central do sono, enquanto nos outros, com predominância da apneia obstructiva do sono, a percentagem de episódios do tipo central foi elevada. Estes resultados positivos não foram, porém, confirmados por outros estudos que incluírem doentes com apneia obstructiva do sono pura.²⁵⁸⁻²⁶² São, assim, necessários mais estudos para clarificar os possíveis efeitos do *pacings* auricular na apneia do sono, e determinar em que subgrupos de doentes esta abordagem pode ser benéfica. Por fim, considera-se que a ressincronização cardíaca com *pacings* aurículo-biventricular melhora a apneia central do sono, a qualidade do sono e a depressão sintomática em doentes com ICC e assincronia intraventricular, principalmente pela melhoria da função de bombagem do coração.^{263, 264}

3. Terapia de ressincronização cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca

3.1. Introdução

As primeiras descrições dos efeitos hemodinâmicos a curto prazo da estimulação do ventrículo esquerdo ou da estimulação simultânea do ventrículo esquerdo e do direito foram publicadas há cerca de 35 anos.²⁶⁵⁻²⁶⁸ A aplicação clínica das técnicas de estimulação conhecidas como TRC tiveram, no entanto, início

em 1994, quando Cazeau *et al.*,²⁶⁹ em França, e Bakker *et al.*,²⁷⁰ nos Países Baixos, descreveram os primeiros casos de *pacemakers* auriculoventriculares implantados em doentes com ICC e sem indicação convencional para *pacings* cardíaco. Este conceito baseou-se principalmente na observação frequente das perturbações da condução intraventricular em doentes com ICC crónica devido a disfunção sistólica ventricular. Nestes doentes, uma duração QRS ≥ 120 ms surge em 25-50% e o bloqueio do ramo esquerdo ocorre em 15-27%.²⁷¹ Para além disso, a dissincronia AV, como se encontra indicada pelo intervalo PR prolongado no ECG de superfície, encontra-se presente em até 35% de doentes com ICC grave.

3.1.1. Fundamentação para a ressincronização cardíaca

Os atrasos da condução intraventricular e AV agravam a disfunção VE em doentes com cardiomiopatias subjacentes. O bloqueio do ramo esquerdo altera a sequência da contracção VE, provocando a contracção precoce ou tardia de segmentos das paredes, com a redistribuição do fluxo sanguíneo miocárdico, metabolismo miocárdico regional não uniforme, e alterações nos processos moleculares regionais, tais como o processamento do cálcio e as proteínas cinase de stress.²⁷²⁻²⁷⁶ A dissincronia intraventricular favorece, em parte, a insuficiência da válvula mitral e a diminuição do enchimento VE. Para além da condução intraventricular, os atrasos no *timing* AV também influenciam a função mecânica das 4 câmaras cardíacas, nas quais o *timing* óptimo da sístole auricular se encontra relacionado com o aumento do desempenho cardíaco e a duração do enchimento diastólico, bem como a diminuição da regurgitação mitral pré-sistólica. Assim, a dissincronia parece representar um processo fisiopatológico que deprime de forma directa a função ventricular, provoca remodelação VE e ICC e, como consequência, aumenta o risco de morbidade e mortalidade.

Quadro 3.1.1 Critérios de inclusão dos estudos aleatorizados de *pacings* na insuficiência cardíaca

Estudo	Doentes (n)	Classe NYHA	FEVE (%)	DTDVE (mm)	RS/FA	QRS (ms)	CDI
MUSTIC-SR ²⁸¹	58	III	≤ 35	≥ 60	RS	≥ 150	Não
MIRACLE ²⁸²	453	III, IV	≤ 35	≥ 55	RS	≥ 130	Não
MUSTIC AF ³¹¹	43	III	≤ 35	≥ 60	FA	≥ 200	Não
PATH CHF ²⁸³	41	III, IV	≤ 35	NA	RS	≥ 120	Não
MIRACLE ICD ²⁸⁶	369	III, IV	≤ 35	≥ 55	RS	≥ 130	Sim
CONTAK CD ²⁸⁵	227	II, IV	≤ 35	NA	RS	≥ 120	Sim
MIRACLE ICD II ²⁸⁷	186	II	≤ 35	≥ 55	RSE	≥ 130	Sim
COMPANION ²⁸⁸	1520	III, IV	≤ 35	NA	RSE	≥ 120	Sim/não
CARE HF ²⁸⁹	814	III, IV	≤ 35	≥ 30 (indexado à altura)	RSE	≥ 120	Não

NYHA = New York Heart Association; FEVE = fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; DTDVE = diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo; RS = ritmo sinusal; FA = fibrilhação auricular; CDI = cardioversor desfibrilhador implantável; NA = não aplicável.

3.1.2. Efeitos clínicos da terapia de ressincronização cardíaca com base na evidência

O tratamento moderno da ICC, para além de aliviar os sintomas, prevenir a morbilidade major e reduzir a mortalidade, tenta de forma significativa prevenir a progressão da doença, especialmente a transição entre a disfunção VE assintomática e a ICC declarada. Os efeitos clínicos da TRC a longo prazo foram primeiro avaliados em estudos não controlados, nos quais se mediram os benefícios contínuos conferidos pelo *pacings* biventricular.^{270, 277-280} Foram posteriormente efectuados ensaios multicêntricos aleatorizados com tratamentos transversais ou paralelos, de forma a comprovar o valor clínico da TRC em doentes com ICC avançada e em casos de ritmo sinusal com ou sem indicações para CDI.²⁸¹⁻²⁸⁹ Foram também publicadas meta-análises.²⁹⁰⁻²⁹² Os critérios normais utilizados no estudo foram: (i) ICC na classe funcional III ou IV da NYHA apesar do tratamento farmacológico óptimo (TFO); (ii) FEVE \leq 35%, diâmetro telediastólico VE \geq 55 mm e duração QRS \geq 120 ou 150 ms (Quadro 3.1.1).

3.1.2.1. Impacto da terapia de ressincronização cardíaca nos sintomas e na tolerância ao exercício

Todos os ensaios aleatorizados confirmaram a melhoria significativa dos sintomas e o aumento da capacidade de exercício conferidos pela TRC. A classe funcional NYHA média diminuiu em 0,5-0,8 pontos, a distância percorrida no Teste de caminhada de 6 minutos aumentou em média 20% e o pico do consumo de oxigénio durante o exercício cardiopulmonar limitado pelos sintomas aumentou em 10-15%. A qualidade de vida, normalmente avaliada pelo questionário 'Minnesota Living with Heart Failure', melhorou de forma acentuada em todos os ensaios. A magnitude das melhorias clínicas foi semelhante ou maior do que a observada em ensaios realizados pela indústria farmacêutica. Para além disso, verificaram-se melhorias cumulativas quando a TRC foi adicionada ao tratamento médico padrão da ICC. Uma limitação importante destes estudos foi o seu curto período de seguimento (3-6 meses). No entanto, os benefícios clínicos observados após as fases transversais de 3 meses do MUSTIC permaneceram estáveis durante de um e dois anos ao longo do tempo de seguimento em doentes que sobreviveram.²⁹³ Esta eficácia duradoura foi recentemente confirmada pelo CARE-HF, em que os benefícios clínicos imputados à TRC se mantiveram ao longo de um período de seguimento médio de 29 meses.²⁸⁹

3.1.2.2. Impacto da terapia de ressincronização cardíaca na morbilidade major relacionada com a insuficiência cardíaca

Os ensaios aleatorizados mais antigos foram concebidos com os sintomas e a capacidade funcional como

endpoints. Embora não tivessem conseguido detectar efeitos significativos na morbilidade e na mortalidade, estes ensaios revelaram uma tendência clara para um número inferior de hospitalizações para o tratamento da ICC em doentes a quem foi atribuída uma terapia activa. No ensaio MUSTIC, o número mensal de hospitalizações devido a ICC durante a aplicação da TRC foi sete vezes inferior do que na ausência da TRC,²⁹³ enquanto no ensaio MIRACLE, o número de dias de hospitalização foi inferior em 77% no grupo de doentes com TRC.²⁸² Na meta-análise de todos os estudos terminados até 2003, Bradley *et al.*²⁹⁰ observaram uma redução de 30% no número total de hospitalizações para tratamento da ICC, atribuível à TRC. No ensaio COMPANION, a TRC, com ou sem cardioversor desfibrilhador, reduziu o *endpoint* combinado de mortalidade total e nova hospitalização por ICC em 35-40%, uma proporção obtida principalmente com um número de novas hospitalizações inferior em 76%.²⁸⁸ No CARE-HF, a TRC reduziu a proporção de hospitalizações não planeadas por agravamento da ICC em 52% e o número de hospitalizações não planeadas por eventos cardiovasculares importantes em 39%.²⁸⁹

3.1.2.3. Impacto da terapia de ressincronização cardíaca na mortalidade

Os ensaios CARE-HF e COMPANION foram concebidos para examinar os efeitos da TRC nos *endpoints* primários combinados de morbilidade e mortalidade.^{288, 289} O COMPANION incluiu 1520 doentes designados aleatoriamente na proporção 1:2:2 para três grupos de tratamento: TFO, TFO combinado com TRC (TRC-P) e TFO combinado com TRC-CDI (TRC-D). O TRC-P e o TRC-D foram associados a uma redução de 20% no *endpoint* primário combinado de mortalidade por todas as causas e hospitalização por todas as causas ($P < 0,01$). No entanto, apenas o TRC-D se associou a uma redução significativa na mortalidade total (rácio de risco relativo: 36%; redução absoluta: 7%; $P = 0,003$), enquanto os 24% de redução relativa (absoluta: 4%) na mortalidade associada à TRC-P apenas se associaram a tendências estatisticamente significativas ($P = 0,059$). O COMPANION, no entanto, revelou três limitações metodológicas importantes. Primeiro, a elevada proporção de "crossover". Em segundo lugar, o final prematuro do estudo, após um período médio de seguimento de 14 meses, o qual traduziu de forma exagerada os benefícios de um tratamento (TRC-D) e colocou em desvantagem outras intervenções (TRC-P). Em terceiro lugar, não existiu qualquer análise pré-especificada para comparar o TRC-D e o TRC-P, impedindo a demonstração de superioridade de uma estratégia de TRC sobre a outra.²⁸⁸

O ensaio CARE-HF envolveu 813 doentes. A TRC mais tratamento farmacológico padrão para a insuficiência

cardíaca foi comparada com o TFO sem quaisquer outras combinações. No final do período médio de seguimento de 29 meses observaram-se reduções de 37% no risco relativo do *endpoint* combinado de morte e hospitalização por eventos cardiovasculares importantes ($P < 0,001$) e de 36% no risco de morte (absoluto: 10%, $P < 0,002$). O efeito na mortalidade ficou sobretudo a dever-se a uma redução acentuada nas mortes relacionadas com ICC. Deve, no entanto, salientar-se que o estudo de extensão²⁹⁴ do CARE-HF revelou uma redução tardia mas bastante significativa de 46% no risco de morte súbita com a TRC.

Assim, este grande ensaio aleatorizado²⁸⁹ com um período de seguimento superior a 2 anos demonstrou que a TRC-P reduz de forma significativa a mortalidade total, enquanto dois outros ensaios demonstram uma redução na morbidade.

3.1.2.4. Impacto da terapia de ressincronização cardíaca na função e na estrutura cardíacas

A remodelagem cardíaca é, actualmente, vista como um objectivo importante do tratamento da ICC. Demonstrou-se uma relação positiva entre a remodelagem ventricular reversa e o desempenho cardíaco, com fármacos como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os bloqueadores do receptor da angiotensina e os bloqueadores beta-adrenérgicos, verificando-se uma melhoria paralela na geometria ventricular e na função e na redução da morbidade e da mortalidade. Os resultados de vários estudos não controlados indicam que a TRC reverte a remodelagem VE, reduz o volume telesistólico VE e telediastólico VE e aumenta a FEVE. Estes benefícios foram atribuídos à TRC, uma vez que a descontinuação do *pacings* resultou na perda das melhorias da função cardíaca.²⁹⁵ Um resultado consistente dos ensaios aleatorizados com um seguimento de pelo menos 6 meses foi a redução absoluta de até 15% no diâmetro telediastólico VE e um aumento de até 6% da FEVE com a TRC.²⁹³⁻²⁹⁷ Estes efeitos foram marcadamente superiores nos doentes com doença cardíaca não isquémica do que nos doentes com doença cardíaca isquémica.^{295, 297}

O processo de remodelagem reversa foi contínuo. No estudo CARE-HF, a redução média do volume telesistólico VE aumentou de 18,2% após 3 meses de TRC para 26% após 18 meses de TRC. De forma semelhante, a FEVE média aumentou de 3,7% aos 3 meses para 6,9% aos 18 meses.²⁸⁹ Estas observações fornecem evidências consistentes de um grande efeito de remodelagem reversa contínua e progressiva induzida pela TRC.

3.1.3. Questões de custo-eficácia

Foram efectuadas extensas análises de custo-eficácia nos estudos COMPANION²⁹⁸ e CARE-HF²⁹⁹. A TRC foi associada a um aumento dos custos totais quando

comparada com o tratamento farmacológico padrão. Após um período médio de seguimento de 29,6 meses no CARE-HF,²⁹⁹ a diferença média de 4.316 euros a mais nos custos foi principalmente atribuída ao próprio dispositivo, com um custo estimado em 5.825 euros. O aumento médio da relação custo/eficácia por ano de vida ganho foi de 29.400 euros²⁹⁹ e 28.100 euros²⁹⁸ com TRC-P e 46.700 euros com TRC-D.²⁹⁸ Ao expandir a análise às perspectivas de vida do doente, o custo médio acrescido de anos-vida ajustados pela qualidade (QALY) foi de 19.319 euros²⁹⁹ e 19.600 euros²⁹⁸ para a TRC-P, sendo mais do dobro (43.000 euros) para a TRC-D.²⁹⁸ Estes dados sugerem que os benefícios clínicos da TRC são economicamente viáveis e podem ser alcançáveis a um preço razoável na maioria dos países europeus. O custo da TRC-D, em comparação com o TRC-P, é variável com a idade, sendo que a longevidade esperada deve ajudar a determinar a utilização da TRC-P ou da TRC-D caso a caso.³⁰⁰

3.1.4. Questões por resolver

3.1.4.1. Selecção de doentes: critérios de dissincronia eléctrica ou electromecânica para seleccionar doentes para a terapia de ressincronização cardíaca?

A percentagem de respostas à TRC ocorre apenas em 60-70% dos doentes, sendo, portanto, necessário otimizar a aplicação individualizada da terapia e desenvolver critérios de selecção.²⁷¹ Para todos os efeitos, a evidência dos efeitos clínicos da TRC provém de estudos aleatorizados que utilizaram um QRS ≥ 120 ms como marcador da dissincronia ventricular. Assim, não existem actualmente evidências de que a TRC seja indicada para doentes com ICC com um QRS < 120 ms. A dissincronia eléctrica nem sempre acompanha a dissincronia mecânica,²⁷¹ da mesma forma que a dissincronia ventricular mecânica nem sempre se encontra relacionada com a dissincronia eléctrica. Foram, por exemplo, visualizados sinais de dissincronia intraventricular por técnicas imagiológicas num subconjunto de doentes com disfunção sistólica VE e um QRS < 120 ms.³⁰¹⁻³⁰⁴ A duração QRS média dos doentes com insuficiência cardíaca envolvidos nestes estudos variou entre 110 e 120 ms. Apesar dos resultados positivos de estudos de observação que apontam para os benefícios da TRC utilizando critérios de dissincronia mecânica para seleccionar os doentes,^{304, 305} o valor real destes critérios na selecção de doentes ainda não foi determinado por estudos aleatorizados. Esta situação é particularmente relevante para doentes com QRS estreito (< 120 ms).³⁰⁶⁻³⁰⁸

3.1.4.2. Doentes com fibrilhação auricular

Os estudos aleatorizados sobre TRC efectuados até ao momento restringiram-se quase exclusivamente a doentes em ritmo sinusal. A prevalência de FA em doentes com ICC de moderada a grave varia, no

entanto, entre 25 e 50%.³⁰⁹ Esta prevalência elevada contrasta com a baixa percentagem (2%) de doentes com FA envolvidos em ensaios aleatorizados sobre TRC. Desta forma, os conhecimentos sobre o valor clínico da TRC nesta população são escassos, sendo várias as razões para esta falta de informação. Os doentes que sofrem de ICC, FA e dissincronia ventricular são normalmente idosos, apresentam uma elevada prevalência de doenças associadas, e um prognóstico pior do que os doentes com ritmo sinusal.³¹⁰ Por outro lado, alcançar a captura ventricular permanente é mais difícil, visto este objectivo requerer, com frequência, a criação a priori de bloqueio cardíaco completo, por ablação em radiofrequência da junção AV. Por fim, os resultados são mais difíceis de avaliar, uma vez que tanto o controlo da frequência cardíaca como a TRC podem contribuir para as alterações observadas na evolução clínica. Até ao momento, um único pequeno ensaio controlado (MUSTIC-AF) apresentou resultados negativos na análise de intenção de tratamento, enquanto as análises por grupo revelaram uma melhoria funcional marginalmente significativa conferida pela TRC.³¹¹ No entanto, os resultados de um grande estudo de observação prospectivo recente³¹² demonstraram claramente que, ao longo de um seguimento a longo prazo, a combinação da TRC com a ablação da junção AV (obtendo-se, desta forma, 100% de estimulação biventricular efectiva) melhorou significativamente a função VE e a capacidade de exercício (em comparação com os resultados alcançados pelos doentes com ritmo sinusal). Em contraste, os doentes com FA tratados com TRC sem ablação da junção AV, cujo controlo da frequência foi alcançado através de fármacos cronotrópicos negativos, tiveram um desempenho muito fraco. Dois ensaios pequenos, o OPSITE e o PAVE, direccionaram-se inicialmente para doentes com FA rápida refractária aos fármacos^{314, 315} tratados com uma combinação de ablação da junção AV e diferentes modos de *pacing*. Apenas um subgrupo de doentes em ambos os ensaios obteve resultados inconclusivos relativamente aos endpoints primários (medições da capacidade funcional e da FEVE). São necessários novos estudos, mais bem concebidos e maiores, nesta área.

3.1.4.3. Doentes com insuficiência cardíaca ligeira ou disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo (classes I-II da New York Heart Association)

Os principais objectivos do tratamento para os doentes na classe funcional I ou II da NYHA são: (i) prevenir a progressão da doença e da ICC; e (ii) reduzir a mortalidade cardíaca, principalmente devido a MSC. A avaliação do valor clínico de uma nova terapia nesta população exige a definição de endpoints específicos (Quadro 3.1.2). O mais relevante é provavelmente a combinação clínica de sintomas, morbidade e mortalidade,³¹⁶ e a remodelação reversa. Apesar de, com a remodelagem VE, o risco de MSC aumentar, o

abrandamento ou a reversão da remodelagem só recentemente foram reconhecidos como objectivos do tratamento.³¹⁷ As aplicações clínicas da TRC em doentes nas classes funcionais I ou II da NYHA estáveis continuam limitadas. No ensaio CONTAK-CD, observou-se uma remodelagem reversa significativa num subgrupo de doentes nas classes funcionais I-II da NYHA após 6 meses de TRC, embora os benefícios tenham sido mais proeminentes no grupo bastante maior de doentes nas classes funcionais III-IV da NYHA.²⁸⁵ Efectuaram-se observações semelhantes no estudo MIRACLE ICD II.²⁸⁷ Este pequeno ensaio aleatorizou doentes para TRC vs não TRC. No final do período oculto de 6 meses não se verificaram diferenças significativas no pico VO₂ (o objectivo primário do estudo), embora se tenha observado uma melhoria significativa no *endpoint* clínico combinado no grupo a quem foi atribuída a TRC, em comparação com o grupo de controlo. Estas observações preliminares sugerem que a TRC exerce um impacto favorável no desempenho dos doentes com ICC menos avançada, e disfunção sistólica VE menos grave e dissincronia ventricular. Esta questão precisa de ser examinada em ensaios aleatorizados de grande dimensão. Neste momento ainda não se podem fazer recomendações relativamente a esta situação específica.

3.1.4.4. *Pacing* para insuficiência cardíaca na população pediátrica

Poucos ensaios³¹⁸⁻³²⁰ examinaram a possibilidade de *pacing* para o tratamento da insuficiência cardíaca na população pediátrica. Na maioria dos ensaios, esta abordagem foi adoptada para doentes pediátricos após cirurgia de reparação de defeitos cardíacos congénitos e revelou melhorias significativas a curto prazo dos sintomas e da função sistólica. O *pacing* para o tratamento da insuficiência cardíaca nesta subpopulação heterogénea e complexa é corroborado por evidências limitadas e requer mais investigação para identificar quem pode beneficiar mais de qual modalidade de *pacing* (uni ou biventricular) a longo prazo.³²¹

3.1.4.5. Seleção do dispositivo: terapia de resincronização cardíaca em combinação com terapia com cardioversor desfibrilhador implantável (TRC-D) ou apenas terapia de resincronização cardíaca?

O doente com TRC típico é um doente de alto risco com um risco aumentado de morte súbita que é significativamente reduzido³²² mas não prevenido de forma óptima apenas com a TRC. Três ensaios controlados, aleatorizados e prospectivos demonstraram a eficácia do CDI isolado na prevenção primária de MSC em doentes com uma história clínica de enfarte do miocárdio anterior e FE deprimida.³²³⁻³²⁵ Dois ensaios controlados aleatorizados relevantes revelaram que os doentes com insuficiência cardíaca e com disfunção VE

Quadro 3.1.2 Endpoints, concepção e resultados mais importantes dos estudos aleatorizados que avaliam o *pacin*g em caso de insuficiência cardíaca

Estudo	Endpoints	Concepção	Resultados mais importantes
MUSTIC-SR ²⁸¹	TC6M, QV, pVO2, Hosp	Ocultação, controlado, cruzado, 6 meses	TRC-P melhorado: TC6M, QV, pVO2; Hosp reduzidas
MIRACLE ²⁸²	Classe NYHA, QV, pVO2	Dupla-ocultação, controlado, 6 meses	TRC-P melhorado: NYHA, pVO2, TC6M
MUSTIC AF ³¹¹	TC6M, QV, pVO2, Hosp	Ocultação, controlado, cruzado, 6 meses	TRC-P (elevada taxa de desistências): melhoria de todos; redução de Hosp
PATH CHF ²⁸³	TC6M, pVO2	Ocultação, controlado, cruzado, 12 meses	TRC-P melhorado: TC6M; pVO2
MIRACLE ICD ²⁸⁶	TC6M, QV, Hosp	Dupla-ocultação, CDI vs. TRC-D 6 meses	TRC-D melhorou todos desde o início (não o CDI)
CONTAK CD ²⁸⁵	Mortalidade+Hosp GT+VA, pVO2, TC6M, classe NYHA, QV, DDFVE+FEVE	Dupla-ocultação, CDI vs. TRC-D 6 meses	TRC-D melhorado: pVO2, TC6M; DDFVE reduzido e FEVE aumentado
MIRACLE ICD II ²⁸⁷	VE/CO2, pVO2, NYHA, QV, TC6M, volumes VE / FE	Dupla-ocultação, CDI vs. TRC-D 6 meses	TRC-D melhorado: NYHA, VE/CO2; volumes, FEVE
COMPANION ²⁸⁸	(1) Morte por todas as causas ou Hosp (2) Morte por todas as causas	Dupla-ocultação, controlado, OPT, TRC-D, TRC-P, cerca de 15 meses	TRC-P+TRC-D: (1) reduzidas Apenas TRC-D: (2) reduzidas TRC-P (1) e (2) reduzidas
CARE HF ²⁸⁹	(1) Morte por todas as causas ou Hosp por eventos CV importantes (2) Morte por qualquer causa	Dupla-ocultação, controlado, OPT, TRC-P, 29 meses	

TC6M = teste de caminhada de 6 min; QV = qualidade de vida; pVO2 = pico de consumo de oxigénio; Hosp = hospitalizações; TRC-P = *pacemaker* biventricular; TRC-D = *pacer* biventricular com desfibrilhador; VE/CO2 = ventilação/rácio de dióxido de carbono; VE = ventrículo esquerdo; FEVE = fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; OPT = óptimo; GT grupo de tratamento; BV = biventricular.

tratados com um CDI apresentaram um risco reduzido de morte, independentemente da etiologia.^{288, 326} Ambos os ensaios incluíram doentes com miocardiopatia dilatada isquémica (MCDI) e miocardiopatia dilatada não isquémica (MCDNI): (i) o ensaio COMPANION²⁸⁸ demonstrou que, quando comparado apenas com o TFO, o TRC-D reduz significativamente a mortalidade total após um seguimento médio de 14 meses; (ii) o ensaio SCD-HeFT³²⁶ também mostrou que o CDI, e não a amiodarona, juntamente com o TFO, reduz a mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca moderada.

O papel benéfico do CDI na prevenção primária de MSC em doentes com MCDNI é mais controverso.^{288, 326-329} Os estudos mais antigos recrutaram pequenos grupos de doentes e foram prematuramente interrompidos devido à baixa taxa de eventos ocorridos no grupo de controlo, não mostrando, por conseguinte, benefícios significativos do CDI na prevenção primária da MSC em doentes com MCDNI. Ensaio aleatorizados maiores com períodos de seguimento mais longos revelaram benefícios relativamente à sobrevivência em doentes que receberam o CDI, em comparação com doentes com TFO, e não mostraram diferenças nos benefícios entre etiologia isquémica e não isquémica. Outro ensaio³²⁷ incluiu apenas doentes com insuficiência cardíaca com MCDNI e FEVE reduzida, em que 36% dos doentes

foram aleatorizados para TFO ou TFO mais CDI. Embora se verificasse uma tendência para a redução da mortalidade total no grupo com CDI, não se atingiu significância estatística. Por outro lado, a mortalidade arritmica foi acentuadamente reduzida pelo CDI.

Enquanto um estudo defendeu o papel protector da TRC-P contra a MSC,²⁹⁴ duas meta-análises que retiraram dados de sobrevivência dos ensaios sobre TRC mais importantes relataram que a TRC-P ou não exerceu qualquer efeito significativo na MSC³³⁰ ou causou mesmo um aumento moderado destes eventos.²⁹¹ Para além disso, um registo recente definido de forma prospectiva também demonstrou o grande efeito protector da TRC-D na MSC (registo MILOS).³³¹

Existe alguma sobreposição entre as indicações para TRC-P e TRC-D; esta situação torna a tarefa de seleccionar o dispositivo difícil para o médico. As Orientações mais recentes sobre MSC³²² enfatizaram a importância da ‘esperança de sobrevivência’ de forma a guiar a utilização do CDI na prevenção primária da MSC. O conceito de ‘esperança de sobrevivência’ engloba as condições gerais do doente, especialmente as baseadas na idade biológica e a presença de comorbilidades importantes que podem ter impacto no prognóstico. Estas Orientações referem especificamente que a utilização de um CDI como prevenção primária é indicada (indicação de Classe I) para doentes com

insuficiência cardíaca e com disfunção VE severa, independentemente da etiologia subjacente, 'que têm uma esperança de sobrevivência razoável' (> 1ano).³²²

Assim, recomenda-se fortemente que a selecção do dispositivo mais apropriado (TRC-P ou TRC-D) para um doente se baseie na avaliação cuidadosa dos seguintes 2 pontos: (i) a esperança de sobrevivência do doente que, para se considerar o CDI, deve ser superior a 1 ano; (ii) as limitações logísticas dos cuidados de saúde e as considerações sobre os custos (ver Secção 3.1.3).

3.1.4.6. *Pacing biventricular ou pacing apenas do ventrículo esquerdo*

O *pacing* biventricular é o modo preferível mas o *pacing* VE pode ser aceitável para determinados doentes. O *pacing* em caso de insuficiência cardíaca pode ser efectuado através de duas modalidades diferentes: *pacing* biventricular ou apenas *pacing* VE. A maioria dos estudos sobre TRC utilizou o *pacing* biventricular e, assim, este modo de *pacing* foi extensivamente estudado e utilizado de forma mais alargada. Embora as indicações para *pacing* VE ainda tenham que ser claramente definidas, existe um número crescente de evidências que sugere que a aplicação do *pacing* VE é comparável à do modo biventricular em alguns doentes com insuficiência cardíaca que apresentam bloqueio do ramo esquerdo ou evidências ecocardiográficas de atraso mecânico significativo ao nível da parede lateral VE.^{284,332-336} Um estudo piloto multicêntrico aleatorizado (ensaio BELIEVE) confirmou que não existem diferenças substanciais na resposta entre os dois modos de *pacing*.³³² Experiências anteriores de TRC com base no *pacing* VE³³⁶ caracterizaram-se pela limitação técnica de não utilizar dispositivos com canais separados de estimulação. O risco de deslocamento do eléctrodo VE sem *backup* do ventrículo direito restringiu o *pacing* VE a doentes que não se encontravam dependentes de *pacemaker* ou que possuíam indicação concomitante para implante de CDI. A actual disponibilidade de dispositivos com canais separados de estimulação permite a aplicação do *pacing* VE ao mesmo tempo que se assegura o *backup* do *pacemaker* ou do CDI no eléctrodo do ventrículo direito, eliminando, desta forma, as preocupações com a segurança acima mencionadas. Em casos seleccionados que apresentam bloqueio do ramo esquerdo, indicação para TRC convencional, idade avançada e/ou cormobilidades importantes, sem indicação de bradicardia para *pacemaker*, e nos quais se procura uma melhoria da qualidade de vida, pode ser razoável considerar apenas o *pacing* VE.

3.1.4.7. *Doentes com indicação de pacing permanente por bradiarritmia com sintomas de insuficiência cardíaca e função ventricular esquerda gravemente comprometida*

Faltam estudos que abordem especificamente esta questão. É importante distinguir que parte do quadro clínico pode ser secundário à bradiarritmia subjacente e não à disfunção VE. Uma vez confirmadas a redução significativa da capacidade funcional e a disfunção VE, será razoável considerar o *pacing* biventricular para a melhoria dos sintomas.

Em oposição, foram demonstrados os efeitos negativos do *pacing* ventricular direito nos sintomas e na função VE em doentes com insuficiência cardíaca de origem isquémica.^{337,338} A fundamentação subjacente à recomendação de *pacing* biventricular deve, pois, visar evitar o *pacing* ventricular direito crónico em doentes com insuficiência cardíaca que já apresentam disfunção VE.

3.1.4.8. *Doentes com dispositivo de pacing convencional previamente implantado e disfunção ventricular esquerda grave*

O *pacing* ventricular direito crónico induz a dissincronia VE com efeitos nefastos na função VE.^{337,338} Existem, no entanto, poucos dados relativos aos efeitos do *upgrade* do dispositivo de apenas *pacing* ventricular direito para *pacing* biventricular.³¹³ Assim, é consensual que se indique o *pacing* biventricular para doentes com *pacing* ventricular direito crónico que também apresentam indicação para TRC (QRS com *pacing* ventricular direito, classe III da NYHA, FEVE ≤ 35%, com terapia otimizada para a insuficiência cardíaca). Fazer o *upgrade* deste modo de *pacing* deve reverter parcialmente os sintomas da insuficiência cardíaca e a disfunção VE.

3.1.4.9. *Doentes com indicação para pacing biventricular que têm que ser submetidos a cirurgia cardíaca*

Nestas circunstâncias a cirurgia cardíaca pode ser uma oportunidade para posicionar de forma intra-cirúrgica o eléctrodo VE epicárdico na superfície epicárdica lateral do VE. Este procedimento pode ultrapassar um possível insucesso da abordagem transvenosa. É importante definir até que grau a situação que motivou a cirurgia é responsável pela disfunção VE.

3.1.5. **Recomendações para a programação**

A programação do dispositivo deve estar especificamente direccionada para assegurar o *pacing* biventricular permanente com sincronia auricular (em doentes com ritmo sinusal) através de:

- execução da optimização do intervalo AV (guiado por ecocardiografia³³⁹ ou através de medições hemodinâmicas²⁸³ invasivas);
- execução da optimização do intervalo ventrículo

direito-ventrículo esquerdo (VV),^{340,341}

- definição do limite superior de *tracking* (deve ser mais elevado do que a frequência sinusal mais rápida);
- pré-definição do modo “switch”;
- pré-definição da protecção contra taquicardias mediadas pelo *pacemaker*;
- pré-definição da resposta em frequência em caso de incompetência cronotrópica;
- pré-definição de funções diagnósticas de detecção de arritmias ventriculares e auriculares.

Em caso de FA permanente, deve efectuar-se a ablação AV³¹² nos doentes cuja condução AV ainda esteja presente, com um ritmo intrínseco que interfira com o *pacemaking* biventricular. Devem seleccionar-se o modo VVIR e as funções diagnósticas de detecção de arritmias ventriculares.

3.2. Recomendações

As seguintes recomendações para *pacemaking* em caso de insuficiência cardíaca foram subdivididas de acordo com as diferenças clínicas e as características técnicas de cada doente. Estas recomendações foram obviamente formuladas com base nas evidências provenientes de grandes ensaios aleatorizados, tendo sido realizado, no entanto, um esforço para identificar as áreas mal definidas (nomeadamente doentes com insuficiência cardíaca com FA permanente ou dispositivo previamente implantado) de forma a promover um enquadramento prático para indicar o *pacemaking* em caso de insuficiência cardíaca. Assim, estas recomendações também consideram os possíveis riscos adicionais a que os doentes podem estar expostos durante o processo de upgrading.

O *pacemaking* na insuficiência cardíaca pode ser aplicado através de *pacemaking* biventricular ou, em casos seleccionados, *pacemaking* VE.³³²⁻³³⁴ As recomendações seguintes têm em conta o *pacemaking* cardíaco através de *pacemaking* biventricular para a insuficiência cardíaca, uma vez que este modo é sustentado pelo maior conjunto de evidências. Esta situação não exclui, no entanto, outros modos de *pacemaking*, como o *pacemaking* AV, para corrigir a dissincronia aurículo-ventricular.

A perturbação da condução intra-ventricular continua a ser definida de acordo com a duração QRS (QRS \geq 120 ms). Sabe-se que o atraso da condução intra-ventricular pode não provocar dissincronia mecânica. A dissincronia é definida como um padrão regional descoordenado de contração-relaxamento. Embora do ponto de vista teórico possa ser mais apropriado utilizar a dissincronia mecânica do que o atraso na condução eléctrica, nenhum grande estudo controlado avaliou de forma prospectiva o valor da dissincronia mecânica nos doentes com insuficiência cardíaca que utilizam *pacemaking* para a insuficiência cardíaca. São apresentadas a selecção do dispositivo e a sua programação para *pacemaking*

em caso de insuficiência cardíaca para cada condição específica. As recomendações encontram-se divididas em subsecções com o objectivo de orientar os médicos para o tratamento mais adequado, com base nas características específicas de cada doente.

3.2.1. Recomendações para a aplicação da terapia de ressincronização cardíaca com *pacemaker* biventricular (TRC-P) ou *pacemaker* biventricular combinado com um cardioversor desfibrilhador implantável (TRC-D) em doentes com insuficiência cardíaca

Doentes com insuficiência cardíaca cujos sintomas permanecem nas classes III-IV da NYHA apesar do TFO, com FEVE \leq 35%, dilatação VE foram utilizados critérios diferentes para definir a dilatação VE em estudos controlados com TRC: diâmetro telediastólico VE $>$ 55 mm; diâmetro telediastólico VE $>$ 30 mm/m², diâmetro telediastólico VE $>$ 30 mm/m (altura)], ritmo sinusal normal e complexo QRS alargado (\geq 120 ms).

- Classe I: Nível de evidência A para TRC-P para reduzir a morbilidade e a mortalidade.^{288,289,292,330}
- A TRC-D é uma opção aceitável para doentes com uma esperança de sobrevivência e com um bom *status* funcional por um período superior a um ano; Classe I: Nível de evidência B.²⁸⁸

3.2.2. Recomendações para a aplicação de *pacemaking* biventricular em doentes com insuficiência cardíaca com indicação concomitante para *pacemaking* permanente

Doentes com insuficiência cardíaca com sintomas das classes III-IV da NYHA, baixa FEVE \leq 35%, dilatação VE e indicação concomitante para *pacemaking* permanente (primeiro implante ou *upgrading* de *pacemaker* convencional). Classe IIa: Nível de evidência C.^{289, 313}

3.2.3. Recomendações para a aplicação de um cardioversor desfibrilhador implantável combinado com um *pacemaker* biventricular (TRC-D) em doentes com insuficiência cardíaca com indicação para um cardioversor desfibrilhador implantável

Doentes com insuficiência cardíaca com indicação de Classe I para CDI (primeiro implante ou *upgrading* na substituição do dispositivo) que apresentam sintomas das classes III-IV da NYHA apesar do TFO, com baixa FEVE \leq 35%, dilatação VE, e complexo QRS alargado (\geq 120 ms). Classe I: Nível de evidência B.²⁸⁶

3.2.4. Recomendações para a aplicação de *pacemaking* biventricular em doentes com insuficiência cardíaca com fibrilhação auricular permanente.

Doentes com insuficiência cardíaca cujos sintomas permanecem nas classes III-IV da NYHA apesar do TFO, com baixa FEVE \leq 35%, dilatação VE, FA permanente e indicação para ablação da junção AV. Classe IIa: Nível de evidência C.^{311, 312}

Anexo A: Seguimento do *pacemaker*

A terapia de *pacing* bem sucedida pressupõe que sejam satisfeitas uma série de condições necessárias. Estas encontram-se descritas em pormenor no Quadro A.1.

Para além da colocação com sucesso do(s) eléctrodo(s) e do gerador, a tecnologia avançada do *pacemaker*, juntamente com o aumento dos custos dos dispositivos sofisticados, requer um seguimento metódico a longo prazo, de forma a que o doente possa usufruir do benefício óptimo do *pacing* e o tratamento possua uma relação custo-eficácia tão boa quanto possível.^{342, 343}

O seguimento a longo prazo do *pacemaker*, por si só, a resolução de problemas do *pacemaker* e as indicações para substituição do dispositivo representam uma área

que se encontra para além do âmbito deste documento. Considerou-se, no entanto, aconselhável que estas Orientações incluíssem uma breve descrição de carácter informativo de alguns tópicos de importância central e que são relevantes para o seguimento a longo prazo de doentes com *pacemaker*.

Objectivos principais, estrutura e função da consulta de *pacing*

O seguimento a longo prazo de um doente com *pacemaker* requer uma consulta bem organizada, cujas infra-estruturas, *know-how* e equipa de trabalho sejam suficientes para assegurar uma avaliação periódica de confiança do doente em geral, e, em particular, da função do *pacemaker*. Os objectivos da consulta *pacing* encontram-se descritos no Quadro A.2.

Quadro A.1 Componentes principais de uma terapia de *pacing* bem sucedida

1. Selecção adequada dos candidatos ao *pacing*, com base na história clínica, nos resultados electrocardiográficos e/ou nas características electrofisiológicas específicas
2. Prestação de informações pormenorizadas sobre a terapia de *pacing* ao doente
3. Colocação cirúrgica de elevada qualidade do(s) eléctrodo(s) e do gerador
4. Determinação meticulosa de parâmetros rigorosos óptimos de *sensing* e limiare(s) apropriados de *pacing*
5. Avaliação meticulosa pré-alta do doente e programação apropriada do *pacemaker*
6. Seguimento metódico a longo prazo do doente e eficaz resolução de problemas do *pacemaker*
7. Detecção atempada de complicações relacionadas com a terapia de *pacing*
8. Apoio psicológico do doente quando considerado necessário

Quadro A.2 Objectivos da consulta de *pacing*

1. Avaliação do estado clínico geral do doente com *pacing*
2. Registo atempado de insuficiências ou anomalias do gerador de pulso, eléctrodos e correcção de quaisquer problemas identificados
3. Registo de problemas ou complicações relacionados com os procedimentos cirúrgicos e a colocação do gerador e do(s) eléctrodo(s)
4. Testes de *sensing* adequados e programação óptima relevante
5. Testes de limiares mínimos e programação, com vista ao ajuste do *pacing* às necessidades do doente e à maximização da longevidade do gerador
6. Programação não invasiva, utilizando a totalidade das opções programáveis de forma a otimizar a função do dispositivo às necessidades específicas do indivíduo
7. Avaliação correcta do fim de vida do gerador, evitando a sua substituição prematura e desnecessária
8. Organização de uma base de dados que contenha os detalhes do sistema de *pacing* de cada doente, para a monitorização do desempenho e da fiabilidade do gerador e dos eléctrodos
9. Prestação de informação e apoio - médico e psicológico - ao doente com *pacing*
10. Formação e estágios a médicos, técnicos e pessoal de enfermagem sobre o *pacing* permanente

Quadro A.3 Necessidades logísticas para o seguimento clínico do *pacemaker*

Equipamento:

1. Electrocardiógrafo multicanais com capacidade de registo de tira de ritmo em tempo real
2. Dispositivo electrónico para medição e avaliação da duração do pulso e do intervalo inter-estímulos
3. Ímã
4. Programadores correspondentes aos dispositivos monitorizados pelo centro. O âmbito deve ser mais extenso se a clínica efectua exames a doentes ocasionais (provenientes de outras regiões ou países)
5. Grande variedade de manuais de *pacemakers* e de programadores
6. Desfibrilhador externo, sistema de *pacing* transcutâneo e equipamento de reanimação
7. Bases de dados bem organizadas com os números de telefone de todos os fornecedores e técnicos de *pacemakers*

Instalações:

1. Acesso fácil à sala de Raios-X
2. Espectro total de métodos de diagnóstico cardíaco não invasivos
3. Serviço de atendimento telefónico de 24 horas

Quadro A.4 Necessidades logísticas para o seguimento clínico do *pacemaker*

1. Ficha do doente devidamente actualizada, com a inclusão dos seguintes dados: demografia, história clínica, dados electrocardiográficos e electrofisiológicos, raio-X das características de implantação, alterações a longo prazo nos parâmetros de *sensing* e de *pacing* programados
2. Arquivo da informação relativa aos geradores, eléctrodos e programadores
3. Preenchimento do cartão europeu de portador de *pacemaker* para cada doente
4. Formação actualizada para todos os profissionais de saúde
5. Informações e formação periódicas para os doentes
6. Informações adequadas de todos os médicos que se relacionam com o doente com *pacing*
7. Informação das organizações oficiais nacionais sobre os implantes de *pacemaker*, insucessos e explantações

O médico deve manter a função óptima do *pacemaker* de acordo com as necessidades do doente, de forma a maximizar a longevidade do dispositivo, identificar quaisquer problemas ou complicações relacionadas com o sistema de *pacings* e garantir o rápido reconhecimento da depleção da bateria, permitindo a calendarização da possível substituição do dispositivo. Deve salientar-se que o seguimento deve incluir uma avaliação qualitativa do resultado do *pacings*. Os sintomas ou sinais, mesmo que secundários, que são por vezes associados à síndrome do *pacemaker* ou a uma resposta desadequada às necessidades do doente devem conduzir a uma análise detalhada e à correspondente solução.

A organização da consulta exige um espaço apropriado, apoio de secretariado adequado, capacidade para o arquivo convencional e electrónico dos registos dos doentes, bem como o equipamento e as estruturas necessárias (Quadros A.3 e A.4). O funcionamento harmonioso da consulta, especialmente quando, como nos nossos dias, o desenvolvimento na tecnologia dos dispositivos é rápido, depende de um quadro de pessoal experiente, que se esforça por se manter actualizado, aumentando, assim, continuamente os seus conhecimentos. O quadro de pessoal deve incluir enfermeiros bem treinados, um técnico de *pacemakers* a tempo inteiro ou parcial, e, logicamente, um cardiologista com experiência na implantação dos dispositivos e na programação e na reparação do dispositivo de *pacings*.

Avaliação pré-alta e metodologia de seguimento a longo prazo

De modo geral, os doentes que não dependem do *pacemaker* e não apresentam complicações permanecem no hospital nas 24 horas seguintes ao implante. Em casos devidamente seleccionados, a tecnologia moderna permite uma política de alta hospitalar em que o doente deixa o hospital poucas horas após o procedimento. A discussão dos benefícios e preocupações associados a esta política exigiria uma documentação mais extensa.

Nas 24 horas que se seguem ao implante, e antes da alta hospitalar, deve seguir-se um minucioso protocolo de exames médicos:

- Avaliação do local de incisão e da local do gerador;
- ECGs de 12 derivações;
- Radiografias em perfil e postero-anterior do tórax;
- Programação adequada dos parâmetros de *pacings* e *sensing*;
- Ajuste do espectro total das pré-definições disponíveis de forma a garantir um efeito óptimo do *pacings* hemodinâmico e um resultado custo-benefício positivo.

A calendarização do seguimento a longo prazo encontra-se estritamente dependente de uma variedade

de parâmetros, tais como a indicação inicial para *pacings*, o estado clínico geral do doente, o tipo de *pacemaker* implantado e quaisquer complicações associadas, assim como o decurso do período pós-implante. Regra geral, no caso dos *pacemakers* mais simples de câmara única, a primeira consulta de seguimento pode ser marcada para 4-6 meses mais tarde e a segunda após um intervalo semelhante. A partir desse momento, os doentes são acompanhados com uma periodicidade anual até surgirem os primeiros sinais de depleção da bateria, após os quais os exames devem ser mais frequentes, de 3 em 3 meses, até à substituição do dispositivo.

Para os *pacemakers* de dupla câmara, mais complexos, a calendarização sugerida após a alta hospitalar é a mesma; é, no entanto, aconselhável que, a partir desse momento, as consultas prossigam com um intervalo de 6 meses, pois é provável que os parâmetros múltiplos de programação necessitem de ser ajustados para se adequarem às necessidades do doente.

Como complemento, a monitorização transtelefónica pode ser importante. Apesar da sua utilidade, é actualmente pouco usada na Europa. Este serviço proporciona a oportunidade de avaliações frequentes do desempenho do sistema de *pacings* e permite que a consulta de *pacings* receba e registre o ritmo cardíaco durante sintomas como tonturas e palpitações. A monitorização transtelefónica revela-se particularmente útil para os doentes que vivem afastados dos centros de seguimento, em áreas remotas, ou que têm uma mobilidade limitada. Pode esperar-se que estes equipamentos transtelefónicos - nomeadamente os sistemas de monitorização sem fios e por controlo remoto que visam uma maior independência do doente e que se desenvolvem tão rapidamente - depressa desempenharão um papel de relevo no seguimento do *pacemaker*.

A monitorização sem fios dos *pacemakers* ou dos sistemas híbridos de tratamento do ritmo cardíaco, como um serviço que pode melhorar os cuidados de saúde, aumentando a segurança dos doentes e optimizando a distribuição dos recursos humanos e financeiros da saúde, será objecto de um documento independente.

Complicações, insucessos, e efeitos secundários do tratamento com *pacemaker*

A implantação do *pacemaker*, sendo um procedimento invasivo, apresenta riscos de complicações e insucessos, não apenas no período peri-operatório mas também a longo prazo. Para além disso, sendo o *pacings* cardíaco uma terapia complexa, com intervenções eléctricas e mecânicas que contribuem para melhorar uma fisiologia cardíaca enfraquecida, encontra-se inevitavelmente propensa a uma variedade de possíveis tipos de insucesso ou efeitos secundários que se encontram

descritos em toda a literatura relevante. Com base na sua incidência e significado clínico, o pneumotórax intra-operatório, os hematomas, o deslocamento do eléctrodo, e problemas funcionais - tais como a síndrome do *pacemaker*, a taquicardia mediada por *pacemaker* e o fenómeno crosstalk - serão mencionados mais à frente nesta secção. O pneumotórax intra-operatório e o hemotórax, que estão longe de serem considerados raros e são complicações bastante sérias, devem-se principalmente à prática comum - mas criticável - da punção da veia subclávia para introduzir os eléctrodos de *pacemaker* através dos introdutores subclavianos. Esta complicação requer um diagnóstico atempado para poderem ser aplicadas medidas terapêuticas adequadas.

Os hematomas ocorrem especialmente na zona da loca do gerador, em doentes que tomam medicação antiplaquetária ou anticoagulante. Recomenda-se que, nestes casos, se interrompa o tratamento por 3-8 dias no pré-operatório e que este seja substituído por heparina. Se esta substituição não for viável, e se for necessário efectuar o implante apesar de o doente se encontrar sob o efeito de terapia anticoagulante, este procedimento deve ser executado por um cirurgião experiente que prestará a maior atenção à hemostase na zona da loca do gerador.

O deslocamento do eléctrodo, mais comum no caso do eléctrodo auricular quando não se utiliza a tecnologia de fixação activa, representa uma das complicações mais comuns desta terapia. São suficientes, como prática de rotina para confirmar esta ocorrência, a avaliação electrocardiográfica cuidada do resultado do *pacemaker* após o procedimento, em combinação com radiografias em perfil e postero-anteriores. Os testes de estabilidade no momento da colocação do eléctrodo são essenciais para garantir a fiabilidade de *sensing* e *pacemaker* e a estabilidade do resultado.

Questões especiais relacionadas com a vida do doente com *pacemaker*

A vida do doente com *pacemaker* e a função do *pacemaker* encontram-se ligadas numa relação de interdependência recíproca, muitas vezes visível no período pós-implante. O doente com *pacemaker* coloca com frequência questões relevantes ao cardiologista que realiza o tratamento, ao centro de seguimento e aos médicos prestadores dos cuidados primários relativamente ao tipo de vida de que podem usufruir após o *pacemaker*, especialmente no que respeita aos desportos, à condução de veículos e aos possíveis efeitos de várias fontes de interferências electromagnéticas na função do *pacemaker*.

Os desenvolvimentos mais recentes na tecnologia dos dispositivos de *pacemaker* e dos eléctrodos permitem aos doentes com *pacemaker* usufruir de uma vida activa normal, que pode mesmo incluir a prática de desportos desde

que não se verifiquem riscos de lesão ou estiramento excessivo na zona do *pacemaker*. Também é permitido conduzir veículos, normalmente 1 semana após o implante do dispositivo, quando não existem factores de incapacidade adicionais ou leis locais que o impeçam.³⁴⁴

A interferência electromagnética proveniente de fontes variadas num mundo tecnológico com um desenvolvimento tão rápido é uma causa potencial de mau funcionamento do *pacemaker*, o que significa que os médicos envolvidos têm que estar a par do problema, de forma a poderem ser minimizadas quaisquer possibilidades de eventos indesejáveis. Ao mesmo tempo, estes devem alertar os seus doentes para o facto de que o risco de interferência electromagnética pode sempre surgir, de forma a evitar a ansiedade.

As fontes de interferência electromagnética podem ser divididas de forma lata em duas categorias: as que ocorrem em ambiente hospitalar, como resultado de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, e as que se encontram fora do hospital, nomeadamente telemóveis e equipamento electrónico de vigilância de artigos.³⁴⁵⁻³⁴⁷

O ambiente hospitalar apresenta, sem sombra de dúvida, os riscos mais sérios de interferência electromagnética com os *pacemakers*. Embora estes dispositivos possuam uma protecção eficaz, a ocorrência de mau funcionamento do *pacemaker* é comum durante certos procedimentos, como, por exemplo, a electrocauterização, a litotripsia, a ablação por radiofrequência e a ressonância magnética (RM), tornando a reprogramação e a monitorização provavelmente necessárias ao longo do seguimento a longo prazo.^{348, 349}

Deve salientar-se a electrocauterização, uma técnica comum durante os procedimentos cirúrgicos, que pode implicar inúmeras respostas ao nível do *pacemaker*, incluindo reprogramação, inibição e modo de reversão. Pode também causar o aquecimento do local do eléctrodo, provocando o envolvimento do miocárdio, o que pode induzir o aumento do limiar de *pacemaker* ou de *sensing*, ou de ambos.^{350, 351} Deve, assim, ter-se cuidado para que a utilização da electrocauterização e a sua potência sejam mantidas no nível mínimo necessário em doentes com *pacemaker*, com a aplicação de pequenas descargas que não se efectuem próximo do dispositivo. Deve dar-se preferência aos sistemas de electrocauterização bipolar, pois revelam-se menos perigosos. No caso de doentes dependentes de *pacemaker*, deve considerar-se a reprogramação pré-operatória do dispositivo para um modo assíncrono ou automático. Em todos os outros casos, deve ser programada a activação imediata do *pacemaker* assíncrono de frequência fixa, através da utilização de um programador ou de um íman, caso se verifique a inibição do *pacemaker*.

Aplicam-se considerações semelhantes à ablação por cateter, pois actualmente quase todos os procedimentos

são efectuados através de uma corrente de radiofrequência a uma frequência de 400-500 kHz.³⁵² Antes da ablação por radiofrequência, o gerador de pulso implantado deverá ser interrogado e as pré-definições registadas. Ao concluir o procedimento, nova interrogação do dispositivo determinará se será necessária uma nova reprogramação.

A litotripsia, no tratamento da nefrolitíase ou da colelitíase, acarreta riscos provenientes da interferência electromagnética e do envolvimento mecânico da onda de choque hidráulica que é gerada. O procedimento é, no entanto, considerado relativamente seguro, desde que o *pacemaker* se encontre sincronizado com o ECG e que os dispositivos de dupla câmara permitam a opção de *pacing* de segurança. Se o doente é dependente do *pacemaker* e possui um dispositivo de dupla câmara, o dispositivo deve ser programado para os modos VVI, VOO, ou DOO, para evitar a inibição ventricular.³⁵³

A RM é particularmente perigosa para o doente com *pacing* , uma vez que envolve a formação de um campo magnético poderoso que é modulado por um sinal eléctrico de radiofrequência. Este procedimento é contra-indicado para doentes com *pacing* , mas se for considerado essencial requer uma monitorização cuidadosa durante todo o procedimento e a verificação final do *pacemaker*. Os potenciais efeitos secundários da RM nos *pacemakers* foram demonstrados em vários estudos com animais e incluem *pacing* assíncrono e dupla inibição pelo sinal de radiofrequência. Foram relatados problemas semelhantes em seres humanos e verificaram-se várias mortes.³⁵⁴ Se a RM for considerada absolutamente essencial e o doente não for dependente de *pacemaker*, este deve ser informado de forma pormenorizada sobre as possíveis complicações e deve dar o seu consentimento por escrito antes de se efectuar o exame. Nestes casos, o doente deve ser submetido a monitorização cardíaca a partir do momento em que o *pacemaker* é reprogramado até ao final do procedimento. Nem estas medidas podem, no entanto, eliminar os riscos da RM, pois existe sempre a possibilidade, embora pequena, de o campo magnético provocar o aquecimento da bobina do condutor e da ponta do eléctrodo, resultando na lesão do local em que o eléctrodo faz contacto com o miocárdio.

Embora as fontes de interferência electromagnética fora do ambiente hospitalar sejam uma ameaça menor à função do *pacemaker*, o doente deve, de qualquer forma, conhecê-las e ser encorajado a evitar áreas com campos electromagnéticos fortes. As principais fontes de interferências dignas de nota são alguns electrodomésticos, nomeadamente fornos de microondas, equipamento electrónico de vigilância e telemóveis.³⁴⁵⁻³⁴⁷ No ponto actual da tecnologia, verificou-se que os fornos já não são uma fonte significativa de interferências. O equipamento

electrónico de vigilância, que é utilizado como medida de segurança em muitas bibliotecas e lojas, pode também afectar a função do *pacemaker*. No entanto, a possibilidade de efeitos adversos significativos é baixa se o doente atravessar rapidamente qualquer zona de vigilância electrónica. Por este motivo, aconselha-se aos doentes que passem rapidamente pelas portas de vigilância electrónica, evitando permanecer parado junto delas ou apoiar-se nelas.

Os telemóveis podem também potencialmente afectar os *pacemakers* e este potencial aumenta quando são colocados directamente sobre o dispositivo. Na utilização diária destes aparelhos, as interferências electromagnéticas clinicamente significativas são, no entanto, improváveis, e a maioria dos efeitos adversos é eliminada se o telemóvel for colocado a mais de 15 cm do *pacemaker*. Foram detectadas interferências mínimas quando o doente usa a orelha oposta ao local do implante.³⁴⁷

Anexo B: Considerações técnicas e requisitos para implantação de dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca

De acordo com as Orientações internacionais, a implantação de dispositivos anti-taquicardia ou anti-bradicardia é constituída por 5 partes distintas: (i) as indicações específicas; (ii) o elemento cirúrgico da implantação; (iii) o acesso venoso; (iv) a manipulação intra-cardíaca de eléctrodos e a sua colocação; e (v) a interpretação electrofisiológica durante a implantação.^{355,356} A implantação de um dispositivo de TRC é, no entanto, mais exigente do que a implantação de um *pacemaker* convencional ou de um cardioversor desfibrilhador implantável, sendo portanto necessário considerar apoio adicional de laboratório, técnico e de cirurgia.

Os requisitos para a implantação de dispositivos de TRC ainda não foram detalhadamente discutidos em Orientações. A próxima secção apresenta aspectos técnicos e práticos relacionados com a TRC e é composta por 6 partes: (i) recursos técnicos e humanos para um centro que pretende efectuar implantes de TRC; (ii) calendarização da pré implantação; (iii) requisitos para a sala de operações; (iv) requisitos do quadro de pessoal durante a implantação de TRC; (v) competência para implantar dispositivos de TRC; e (vi) recomendações práticas para o implante da TRC.

Requisitos técnicos e do quadro de pessoal para centros que pretendem implantar dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca

É do conhecimento geral que a TRC é muito exigente para o cirurgião. Assim, este deve possuir um elevado

grau de experiência em procedimentos cardiológicos antes do início da formação.

Os especialistas consideram que os centros que pretendem efectuar implantes de TRC e acompanhar de forma activa os doentes com TRC devem cumprir as condições seguintes:

- (i) Dois ou mais cardiologistas qualificados para implantação e gestão de dispositivos. Pelo menos um destes médicos deve possuir competências em electrofisiologia e na gestão de *pacemakers* e dispositivos cardioversores desfibriladores.
- (ii) Todos os médicos devem possuir conhecimentos e experiência na monitorização hemodinâmica e a terapêutica cardiovascular, incluindo fármacos inotrópicos positivos, experiência em ressuscitação cardiovascular e em lidar com síndromes de baixo débito e suporte de vida.
- (iii) Enfermeiros qualificados e pessoal técnico: pelo menos um destes profissionais deve ter competências em gestão de dispositivos implantáveis.
- (iv) Programador e analisador de sistemas de *pacings* de dispositivos implantáveis: recomenda-se o ficheiro electrónico do doente.
- (v) Considera-se que o número mínimo aconselhável de implantes de dispositivos de TRC por ano é de pelo menos 20.^{383,384}
- (vi) Consulta externa ou serviço de seguimento para doentes implantados com TRC; Recomenda-se a consulta de um médico para insuficiência cardíaca ou um especialista com competências em ecocardiografia.
- (vii) É obrigatória a formação médica contínua para médicos, enfermeiros e técnicos.
- (viii) Auditoria anual de controlo de qualidade, incluindo o insucesso de implantação, as mortes relacionadas com o procedimento e a mortalidade a 30 dias.

Calendarização de doentes para terapia de ressincronização cardíaca

Embora a indicação para TRC se baseie na história clínica dos doentes, na classe funcional da NYHA, no ritmo cardíaco subjacente e na história de arritmias, a comorbilidade deve também ser ponderada. Deve efectuar-se uma gestão adequada do pré-operatório do doente, que depende dos distúrbios de coagulação, da insuficiência renal e do desequilíbrio electrolítico.

O registo ECG é, actualmente, obrigatório antes da implantação de um dispositivo de ressincronização cardíaca. O intervalo PR, a duração QRS e a morfologia e o ritmo subjacente devem ser avaliados de forma a permitir a selecção apropriada do dispositivo.

A avaliação ecocardiográfica é importante para a ponderação precisa das dimensões ventriculares, da presença de regurgitação mitral e de FEVE. Foram

propostos muitos critérios ecocardiográficos para avaliar a dissincronia inter e intra-ventricular. Não existe, até ao momento, consenso sobre que parâmetros ecocardiográficos determinam melhor a dissincronia de base e quais destes parâmetros podem prever a resposta à TRC. A maioria dos estudos sobre a avaliação dos atrasos inter ou intra-ventriculares não foi aleatória e abarcou populações limitadas de doentes com um pequeno período de seguimento.³⁵⁷⁻³⁶⁹ A lista dos parâmetros ecocardiográficos é apresentada no Quadro B.1.

O teste de exercício cardio-pulmonar é um critério importante, ainda que não consensual, para o diagnóstico de doentes submetidos a TRC. O teste é demorado, caro e requer um grande conhecimento da fisiologia cardio-pulmonar. Este é, no entanto, um critério objectivo muito útil para medir a capacidade de exercício do doente.³⁷⁰ Como alternativa ao teste cardio-pulmonar, o teste de caminhada de 6 minutos pode ser útil para avaliar a capacidade física do doente. O teste de caminhada de 6 minutos³⁷¹ pode ter um valor limitado em doentes com idade avançada e com a sua capacidade física debilitada, mas apresenta a vantagem de ser facilmente executável mesmo no seguimento de doentes ambulatoriais.

Os questionários auto-administrados sobre a qualidade de vida são úteis para avaliar o desconforto do doente e quantificar a sensação de bem-estar. A sua utilização como parte do diagnóstico do doente é, porém, limitada.³⁷²

Caracterização da anatomia do seio coronário

É essencial que se realize uma avaliação precisa da anatomia venosa coronária em doentes submetidos a TRC. Pode efectuar-se um angiograma das veias tributárias do seio coronário por angiografia directa com balão oclusivo ou na fase tardia da angiografia coronária padrão. A qualidade da angiografia directa é normalmente superior, sendo a preferida pela maioria dos médicos. A angiografia do seio coronário e das veias coronárias é vivamente aconselhada no momento do implante. As imagens recolhidas de forma não invasiva, através de angio-TC e RM, podem ser utilizadas para efectuar a avaliação anatómica.

Dá-se normalmente preferência às zonas postero-lateral e lateral do ventrículo esquerdo como local do implante,³⁷³ correspondendo às regiões B-D do diagrama proposto (Figura B.1). Ainda mais importante é a colocação do eléctrodo VE numa secção média ou basal destas três regiões, evitando a secção apical que se encontra demasiado próxima do eléctrodo ventricular direito.

A melhor perspectiva angiográfica da veia-alvo pode variar consideravelmente de doente para doente. Sugerem-se três perspectivas diferentes: oblíqua anterior direita (OAD) a 25°, oblíqua anterior esquerda

Quadro B.1 Critérios ecocardiográficos para prever a reacção à terapia de ressincronização cardíaca

Autor	Doentes	Critério de dissincronia (método)	Etiologia	Meses de acompanhamento	Comentário
Rouleau <i>et al.</i> ³⁵⁷	35	Dissincronia inter-ventricular (Q-Ao)-(Q-Pulm) e (Q-Mit)-(Q-Tri) ≥ AMI [Doppler pulsado padrão e Doppler tissue imaging] AMI médio 77±15 ms e 88±26 por QRS > 150 ms	MCID/MCNID	—	AMI correlacionado com QRS alargado
Pitzalis <i>et al.</i> ³⁵⁸	20	Dissincronia inter-ventricular Atraso do movimento da parede septal-a-posterior (modo-M ≥ 130 ms)	MCID/MCNID	1	Indicador de movimento da parede septal-a-posterior ≥ 130 ms prevê ↓ índice VTSVE (≥15%) após TRC
Sogaard <i>et al.</i> ³⁵⁹	25	Contração longitudinal retardada (% VE basal) [tissue Doppler imaging]	MCID/MCNID	6-12	↑ FEVE ↓ VE volumes telesistólico/ telediastólico
Breithardt <i>et al.</i> ³⁶⁰	34	Diferença nos ângulos da fase de movimento das paredes septal e lateral para estabelecer dissincronia	MCID/MCNID	1	Benefício agudo da TRC em doentes com uma dissincronia maior
Yu <i>et al.</i> ³⁶¹	30	Indicador de dissincronia sistólica (tempo para o pico da contração sistólica 32.6 ms) [tissue Doppler imaging]	MCID/MCNID	3	Após TRC: ↓ VTSVE
Breithardt <i>et al.</i> ³⁶²	18	Tensão máxima do septo-tensão máxima da parede lateral pre-TRC vs. tensão máxima do septo tensão máxima da parede lateral pós-TRC	MCID/MCNID	Agudos	A TRC reverte os padrões de tensão
Bax <i>et al.</i> ³⁶³	85	Dissincronia VE (≥ 65 ms, atraso septal a lateral) [tissue velocity imaging]	MCID/MCNID	6	Após TRC: ↓ classe NYHA ↓ VTSVE
Penicka <i>et al.</i> ³⁶⁴	49	Assincronia VE+VE-VD (soma da assincronia ≥ 102 ms) [tissue velocity imaging]	MCID/MCNID	6	Após TRC: ↑ FEVE (25%) ↓ volumes sistólico/diastólico finais
Gorcsan <i>et al.</i> ³⁶⁵	29	Tempo para as velocidades máximas das paredes ventriculares opostas ≥ 65 ms [tissue synch imaging]	MCID/MCNID	5±2	Após TRC: ↑ FEVE
Yu <i>et al.</i> ³⁶⁶	54	Desvio padrão de tempo Ts para a velocidade miocárdica máxima: 31,4 ms [tissue velocity imaging]	MCID/MCNID	3	Após TRC: ↓ VTSVE
Bordachar <i>et al.</i> ³⁶⁷	41	Atraso máximo intra-VE, início do atraso intra-VE [tissue velocity imaging]	MCID/MCNID	3	Após TRC: ↓ volumes VE ↑ FEVE
Yu <i>et al.</i> ³⁶⁸	141	Redução de 10% no VTSVE, na mortalidade, e nos eventos de insuficiência cardíaca	MCID/MCNID	-6	Redução de 10% no VTSVE prediz menos mortalidade a longo prazo e eventos de insuficiência cardíaca
Marcus <i>et al.</i> ³⁶⁹	79	Avaliação do atraso do movimento da parede septal-a-posterior para prever a reacção da TRC	MCID/MCNID	6	O atraso do movimento da parede septal-a-posterior não previu a remodelação inversa ou a melhora clínica

Q-Ao = início QRS a início do fluxo aórtico; Q-Pulm = início QRS a início do fluxo pulmonar; Q-Mit = início QRS a início da onda sistólica do anel mitral; Q-Tri = início QRS a início da onda sistólica do anel tricúspide; AMI = atraso electromecânico interventricular; MCID = miocardiopatia isquémica dilatada; MCNID = miocardiopatia não-isquémica dilatada; VTSVE = volume telesistólico ventricular esquerdo; LV = ventricular esquerdo; FEVE = fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA = New York Heart Association.

(OAE) a 35° e antero-posterior (AP). Pode obter-se uma perspectiva adicional com base na morfologia da veia-alvo e na origem da veia.

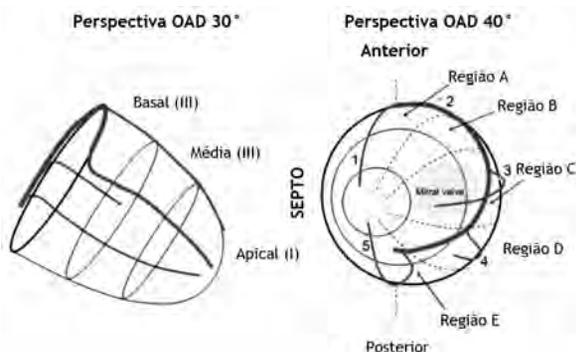


Figura B. 1 À esquerda, os três segmentos (apical, médio e basal) do ventrículo esquerdo são mostrados na perspectiva de 30° da oblíqua anterior direita. À direita, a perspectiva de 40° da oblíqua anterior esquerda apresenta as possíveis veias tributárias do seio coronário: (1) anterior; (2) anterolateral; (3) lateral; (4) postero-lateral; e (5) posterior (veia cardíaca central). O eléctrodo ventricular esquerdo deve normalmente ser posicionado num local basal/semi-basal lateral (região C) ou basal/semi-basal postero-lateral (região D), evitando as regiões apicais (demasiado próximas do eléctrodo do ventrículo direito).

Requisitos para a sala de operações

Uma sala de operações adequada para a implantação de dispositivos de TRC deve conter o equipamento da seguinte lista:

- (i) Equipamento fluoroscópico fixo ou portátil de alta qualidade capaz de captar projecções oblíquas (OAD 25°, OAE 35°, e AP 0°) com uma gestão de imagem fácil de usar de forma a poder-se visualizar em simultâneo, em separado ou em ecrã dividido, em tempo real ou em memória.
- (ii) Monitorização completa por ECG de 12 derivações, permitindo a monitorização contínua do ritmo e da frequência cardíacos e fornecendo indicações preliminares sobre a ressincronização eléctrica aguda através da avaliação da duração do QRS, do eixo eléctrico e da morfologia QRS. De forma mais clara, os eléctrodos AVL (normalmente negativos com *pacings* VE), DIII (normalmente positivos na região antero-lateral e negativos na região postero-lateral do VE) e V1 (normalmente o primeiro componente positivo com o *pacings* VE) tendem a possuir uma morfologia QRS específica, dependendo do local da estimulação VE.
- (iii) Monitorização contínua invasiva e não invasiva da TA. Equipamento que permita monitorização hemodinâmica invasiva (i.e. dP/dt , pressão de pulso), que embora não indispensável, permite avaliar o *status* hemodinâmico pré-TRC de um doente ou os efeitos hemodinâmicos agudos da TRC.
- (iv) Monitorização contínua da saturação do oxigénio

(porcentagem).

- (v) Produtos de mais do que um fabricante disponíveis no momento do procedimento oferecem variedade nos sistemas de implantação (i.e. tipos de dispositivo, cateteres-guia, eléctrodos, estiletos e fios-guia) e permitem a adequação da TRC às características clínicas de cada doente e à anatomia individual de cada seio coronário.
- (vi) O conhecimento da árvore venosa coronária a partir de procedimentos angiográficos anteriores (angiografia coronária ou venografia do seio coronário) ajuda a planificar o procedimento do implante, permitindo a selecção preliminar do equipamento adequado para encontrar a veia alvo.
- (vii) Desfibrilhador externo com monitorização contínua da frequência cardíaca disponível.
- (viii) Deve estar assegurada a disponibilidade de apoio anestesiológico para o manejo de situações clínicas críticas.
- (ix) Acesso fácil e rápido a uma unidade de cuidados intensivos.
- (x) Quando a abordagem transvenosa falha, é útil ter a referência de uma unidade de cirurgia cardiotorácica que possua experiência técnica adequada na colocação de eléctrodos epicárdicos VE. Não é necessário que a unidade de cirurgia cardiotorácica se situe na mesma estrutura hospitalar, tendo, no entanto, que ser de fácil acessibilidade.

Requisitos do quadro de pessoal durante a implantação da terapia de ressincronização cardíaca

São normalmente necessários dois cirurgiões, especialmente durante a extracção/inserção de fios-guia e a manipulação de fios, introdutores e estiletos.

Numa situação ideal, deviam estar disponíveis dois enfermeiros: um enfermeiro para a monitorização do doente e para a gestão da administração de fármacos; um segundo enfermeiro para a assistência ao procedimento através de:

- (i) fornecimento do material esterilizado;
- (ii) posicionamento do ecrã ECG, com as características acima referidas;
- (iii) monitorização dos parâmetros hemodinâmicos de forma invasiva ou com braçadeira;
- (iv) monitorização da saturação do oxigénio;
- (v) monitorização do electrograma desfibrilhador (EGM);
- (vi) monitorização EGM endocárdica.

É aconselhável a assistência de técnicos de radiologia, sendo que, em alguns países, ela é obrigatória.

O apoio anestesiológico contínuo não é obrigatório, mas uma rápida assistência anestesiológica tem que estar disponível se surgir uma situação clínica crítica.

Competência clínica para a aplicação de dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca

Experiência mínima

A manipulação de estiletos, introdutores, fios-guia e cateteres-guia é obtida em experiências integradas em diferentes ramos da cardiologia invasiva e deve seguir pelo menos uma das três das seguintes linhas práticas de conhecimentos técnicos para o início da formação em implantação de dispositivos de TRC:

- (i) electrofisiologistas (com conhecimentos em canulação do seio coronário) com a execução prévia de pelo menos 200 estudos/ablações (incluindo a canulação do seio coronário);
- (ii) cardiologistas de intervenção [com conhecimentos em execução de angiografia coronária de intervenção coronária percutânea (ICP)] com a execução de pelo menos 200 angiografias/ICPs;
- (iii) experiência em implantação de dispositivos (com conhecimentos em manipulação de cateteres com estiletos) com execução de pelo menos 200 implantes de *pacemakers*/CDIs (de única ou dupla câmara).

ou a combinação destes com pelo menos 200 procedimentos.

A competência técnica para implantar dispositivos de TRC obtém-se através de formação direccionada para a aquisição daquelas capacidades que não fazem parte da formação original de um cirurgião, devendo incluir o seguinte:

- (i) conhecimentos aprofundados da anatomia do seio coronário;
- (ii) compreensão dos princípios da gestão de dispositivos para ICC;
- (iii) interpretação electrocardiográfica de *pacing* biventricular e VE;
- (iv) capacidade para interpretar radiografias ao tórax que incluam um eléctrodo do seio coronário.

Estudos multicêntricos relataram uma taxa de sucesso de cerca de 87-96% na implantação de dispositivos TRC.^{282,288,289} É, portanto, razoável assumir que realizar 50 implantes TRC preenche a curva de aprendizagem necessária para alcançar elevadas taxas de sucesso, acima dos 90%. Para se iniciar a implantação de TRC, aconselha-se a participação como cirurgião principal em pelo menos 20 implantes de TRC com supervisão (este número pode incluir *upgrades* de *pacemakers* ou de sistemas de CDI).

Em alternativa, a aquisição das competências técnicas básicas para médicos normalmente envolvidos em implantes de *pacemakers* e de CDIs deve incluir todos os critérios seguintes:

- (i) observação de pelo menos 15 casos sob supervisão de um médico com experiência na implantação de TRC;

- (ii) realização de pelo menos 20 implantes nas suas próprias instituições na presença de um formador com experiência;
- (iii) frequência de um curso didáctico aprovado sobre TRC ou uma parceria/estágio numa instituição com um reconhecido volume de trabalho nesta área.

Outros aspectos técnicos e cognitivos envolvidos na obtenção da competência clínica incluem:

- (i) Reconhecimento de sintomas que sugerem uma complicação relacionada com o sistema, por exemplo tamponamento, perda de captura biventricular, estimulação do nervo frénico, infecção e outros;
- (ii) Compreensão das Orientações supra-citadas com indicações para a TRC;
- (iii) Tratamento adequado das contra-indicações e compreensão das complicações da TRC;
- (iv) Reconhecimento e tratamento das complicações pós-implante, incluindo o reposicionamento do eléctrodo VE;
- (v) Tratamento das complicações do pós-operatório relacionadas com o deslocamento do dispositivo ou hematoma da loca.

Manutenção da competência

É necessário um número mínimo de casos para a manutenção da competência técnica na qualidade dos cuidados. O cirurgião deve efectuar um mínimo de 20 implantes de TRC por ano para manter as suas competências, sendo aconselhado a frequência de formação médica contínua ≥ 30 horas (categoria de nível 1) de 2 em 2 anos, para se manter actualizado sobre os desenvolvimentos da tecnologia e os conhecimentos relacionados com a implantação de TRC.

Outras recomendações práticas sobre a aplicação da terapia de ressincronização cardíaca

O implante da TRC pode ser um procedimento extremamente demorado na primeira fase da curva de aprendizagem. Ora, quanto mais demorado for o processo, maior é o risco de complicações observadas (o status do doente e a capacidade de atenção do cirurgião tendem a deteriorar-se durante procedimentos longos). Esse procedimento deve ser interrompido após 4 horas de tentativas falhadas ou após 60 minutos de exposição a raios-X.²⁸⁹ Nestes casos, é necessária uma reavaliação cuidadosa antes de uma nova tentativa.

A utilização de uma abordagem por passos pode ajudar. A repetição do procedimento após um cuidadoso exame da angiografia coronária e de uma nova reavaliação de todo o procedimento anteriormente mal sucedido, bem como a assistência de cirurgiões mais experientes pode aumentar a taxa de sucessos e de segurança.

A segurança e a eficácia dos eléctrodos epicárdicos

para o *pacings* biventricular não foram avaliadas por ensaios aleatorizados grandes. Se a colocação transvenosa no seio coronário do eléctrodo VE não for bem sucedida, deve considerar-se a possibilidade de recorrer a uma unidade de cirurgia cardíaca qualificada para efectuar a colocação do eléctrodo epicárdico, mas as orientações de formação não se encontram no âmbito deste documento. A extracção do eléctrodo requer atenção especial, pois representa uma questão importante para os doentes sujeitos a TRC. No entanto, esta questão também se encontra para além do âmbito deste documento.

Seguimento

Existe um número considerável de doentes que retiram benefícios mínimos ou não revelam quaisquer melhoras com a TRC, sendo considerados doentes que não respondem à terapêutica.^{282,283,286,288} De forma a maximizar os benefícios da TRC, são cruciais o tratamento adequado e o seguimento do doente com dispositivo.

A TRC-P é uma terapia diferente do *pacings* cardíaco clássico, pois: (i) todos os doentes com TRC sofrem de insuficiência cardíaca avançada; (ii) a fundamentação para o *pacings* aurículo-ventricular é a resincronização electromecânica e não a correcção da bradicardia (a maior parte dos doentes não tem indicações para *pacings* convencional); (iii) os dispositivos são mais sofisticados, com um eléctrodo adicional; e (iv) um número significativo de doentes tem indicação para CDI.

Os objectivos do seguimento para o doente com *pacings* por insuficiência cardíaca incluem o tratamento da insuficiência cardíaca e o seguimento do dispositivo. Este último incorpora a interrogação padrão e *check-ups* específicos dos dispositivos TRC-P ou TRC-D. As Orientações e análises sobre o seguimento do *pacemaker* para a bradicardia encontram-se disponíveis em outras fontes.^{339,374-377} O seguimento específico da TRC deve iniciar-se pouco depois do implante, devendo concentrar-se na identificação e na correcção de complicações relacionadas com o procedimento e na programação óptima do dispositivo para assegurar que a terapia biventricular adequada está a ser administrada. A gestão da pré-alta hospitalar do doente requer a sua avaliação clínica, assim como a programação do seu dispositivo TRC, incluindo a verificação dos intervalos AV e VV óptimos. Os doentes devem ser observados um mês após a alta e, a partir daí, devem ser marcadas consultas regulares com intervalos de 3 a 6 meses.

Seguimento a longo prazo

O seguimento a longo prazo da TRC exige coordenação entre a equipa de insuficiência cardíaca e a da gestão da TRC. No caso de doentes com TRC-D, a equipa deve incluir um electrofisiologista. As instituições que realizam implantes de dispositivos de TRC e de TRC-D

devem possuir instalações para doentes internos e externos e manter dispositivos de apoio para todas as TRCs e TRC-Ds aí utilizadas. A conformidade com o seguimento dos dispositivos deve ser discutida a priori com os doentes, uma vez que é de vital importância para garantir a eficácia da terapia. A terapia para a insuficiência cardíaca tem que ser contínua e optimizada. A resposta clínica à TRC é avaliada através da história clínica do doente e do exame físico. A ecocardiografia e o teste de exercício cardiopulmonar fornecem informação sobre o efeito da TRC na função cardíaca.

Um seguimento típico do dispositivo inclui o mesmo tipo de verificação do sistema que se espera encontrar num *pacemaker* normal, ou seja, a interrogação do sistema de *pacings*, a verificação dos dados de telemetria, a medição do ritmo subjacente, testes de sensing, limite do *pacings* biventricular/esquerdo/direito e auricular, e a programação adequada para optimizar a função e a longevidade do dispositivo. Para os dispositivos de TRC-D, o seguimento também inclui a detecção das terapias administradas pelo dispositivo.

As características relevantes para a insuficiência cardíaca englobam a administração de estimulação biventricular de 100%, a avaliação da função de três canais independentes de *pacings* e de *sensing*, a programação óptima dos intervalos AV e VV, o tratamento das arritmias auriculares, e a monitorização das arritmias ventriculares. Em alguns dispositivos foram desenvolvidos algoritmos para monitorizar o sistema nervoso autónomo^{378, 379} e o *status* hemodinâmico³⁸⁰ ao longo do tempo. Estes parâmetros de monitorização podem ser úteis para avaliar a capacidade de resposta ou, em oposição, detectar insuficiências na resposta antes de surgirem os sintomas.

A optimização do *timing* AV e VV é recomendada principalmente para doentes com pouca resposta à terapia. A avaliação por *Doppler* do fluxo transmitral foi amplamente utilizada como método de ajuste do intervalo AV. O intervalo AV óptimo é o que se ajusta à sequência de contracções entre a aurícula esquerda e o VE, para optimizar o enchimento VE sem truncar a contribuição auricular.³³⁹ A pré-definição desadequado do intervalo AV pode causar perdas de pré-excitação, enchimento auricular sub-óptimo e exacerbação da regurgitação mitral. A estimação por *Doppler* do volume de ejeção VE através do método da integral de tempo e velocidade foi utilizada como forma de programar o *timing* VV óptimo. Embora a optimização do *timing* VV tenha sido associada a um aumento do volume sistólico VE na fase aguda,³⁴⁰ os efeitos crónicos do intervalo VV optimizado ainda têm que ser avaliados.

Aproximadamente um terço dos doentes pode sofrer a perda intermitente ou permanente da TRC durante o seguimento a longo prazo.³⁸² Esta interrupção da terapia

deve-se principalmente à ocorrência de taquiarritmias auriculares e é uma causa frequente de hospitalizações por agravamento da insuficiência cardíaca nestes doentes. Pode, no entanto, conseguir-se a reinstituição bem sucedida da TRC na vasta maioria dos doentes.

Abreviaturas

AMI	Atraso electromecânico interventricular
ANTITACHY	Algoritmos antitaquicardia em <i>pacemaker</i>
AP	Antero-posterior
ATP	Trifosfato de adenosina
b.p.m.	Batimentos por minuto
BAV	Bloqueio auriculoventricular
BV	Biventricular
CDI	Cardioversor desfibrilhador implantável
COP	Comissão para as Orientações Práticas
DTDVE	Diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo
ECG	Electrocardiograma
EGM	Electrograma
EHRA	European Heart Rhythm Association
ESC	European Society of Cardiology
FA	Fibrilhação auricular
FE	Fracção de ejeção
FEVE	Fracção de ejeção do ventrículo esquerdo
Hosp	Hospitalizações
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
MCHO	Miocardopatia hipertrófica obstrutiva
MCID	Miocardopatia isquémica dilatada
MCNID	Miocardopatia não isquémica dilatada
MSC	Morte súbita cardíaca
MPV	Minimização do <i>pacings</i> nos ventrículos
NA	Não aplicável
OAD	Oblíqua anterior direita
OAE	Oblíqua anterior esquerda
pVO2	Pico de consumo de oxigénio
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
Q-Ao	Início QRS a início do fluxo aórtico
Q-Mit	Início QRS a início da onda sistólica do anel mitral
Q-Pulm	Início QRS a início do fluxo pulmonar
Q-Tri	Início QRS a início da onda sistólica do anel tricúspide
QV	Qualidade de vida
RS	Ritmo sinusal
TA	Tensão arterial
TC	Tomografia computadorizada
TC6M	Teste de caminhada de 6 minutos
TFO	Tratamento farmacológico óptimo
TRC	Terapia de ressincronização cardíaca
TRC-D	Pacemaker biventricular em combinação com CDI
TRC-P	Pacemaker biventricular
TRNSC	Tempo de recuperação do nóculo sinusal corrigido

TSVE	Tracto de saída do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VE/CO2	Ventilação/rácio de dióxido de carbono
VTSVE	Volume telesistólico do ventrículo esquerdo

Acrónimos dos ensaios clínicos

ASSENT-II	Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic trial
BELIEVE	The Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias multicentre prospective randomized pilot study
CARE-HF	The Cardiac Resynchronization-Heart Failure trial
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure trial
CTOPP	Canadian Trial of Physiological Pacing
DANPACE	Danish Multicenter Randomized Study on Atrial Inhibited versus Dual-Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome
DAVID	Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator trial
GUSTO-I	Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries-I
GUSTO-III	Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries-III
ISSUE 2	International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2
MILOS	Multicenter Longitudinal Observational Study
MIRACLE	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation trial
MIRACLE ICD II	Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation trial
MOST	Mode Selection Trial
MUSTIC	Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study
OPSITE	Optimal Pacing SITE study
PASE	Pacemaker Selection in the Elderly trial
PATH CHF	Pacing Therapies in Congestive Heart Failure study
PAVE	Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SYDIT	Syncope Diagnosis and Treatment study
SYNPACE	Vasovagal Syncope and Pacing trial
UKPACE	United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events trial
VASIS	The Vasovagal Syncope International Study
VPS	North American Vasovagal Pacemaker Study

EBAC

O texto da CME "Orientações para pacing cardíaco e terapia de resincronização cardíaca" está acreditado pela European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC) como correspondendo a 4 horas de créditos externos CME. Cada participante deverá reclamar apenas as horas de créditos que efectivamente dispendeu na actividade de formação. A EBAC funciona em conformidade com as normas de qualidade do European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), uma instituição que pertence à European Union of Medical Specialists (UEMS). De acordo com as orientações EBAC/EACCME, todos os autores que participam neste programa comunicaram eventuais conflitos de interesses que pudessem distorcer o conteúdo do artigo. A Comissão Organizadora é responsável por assegurar que todos os potenciais conflitos de interesse relevantes para o programa são declaradas aos participantes antes das actividades CME.

As questões da CME referentes a este artigo estão disponíveis em: *European Heart Journal* - http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj e *European Society of Cardiology* - <http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>.

Referências Bibliográficas

- Kusumoto FM, Goldschlager N. Cardiac pacing. *N Engl J Med* 1996;334: 89-97.
- Jeffrey K, Parsonnet V. Cardiac pacing, 1960-1985: a quarter century of medical and industrial innovation. *Circulation* 1998;97:1978-1991.
- Trohanan RG, Kim MH, Pinski SL. Cardiac pacing: the state of the art. *Lancet* 2004;364:1701-1719.
- Luderitz B. We have come a long way with device therapy: historical perspectives on antiarrhythmic electrotherapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(Suppl. 1):S2-S8.
- Elmqvist R, Senning A. Implantable pacemaker for the heart. In: Smyth CN, ed. *Medical Electronics. Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics*, Paris, 24-27 June 1959. London, UK: Iliffe & Sons; 1960. p253-254. (Abstract).
- Ferrer I. *The Sick Sinus Syndrome*. Mt Kisco, NY: USA Futura Publishing Inc.; 1974.
- Fairfax AJ, Lambert CD, Leatham A. Systemic embolism in chronic sinoatrial disorder. *New Engl J Med* 1976;295:1455-1458.
- Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Farre J, Climent V, Anderson RH, Ho SY. Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. *Heart* 2005;91:189-194.
- Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L et al. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991;68:1032-1036.
- Abbott JA, Hirschfield DS, Kunkel FW et al. Graded exercise testing in patients with sinus node dysfunction. *Am J Med* 1977;62:330-338.
- Holden W, McNulty JH, Rahimtoola SH. Characterization of heart rate response to exercise in the sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1978;20: 923-930.
- Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM et al. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972;46:5-13.
- Hartel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta Med Scand* 1975;198:341-377.
- Skagen K, Fischer Hansen J. The long term prognosis for patients with sinoatrial block treated with permanent pacemaker. *Acta Med Scand* 1976;199:13-15.
- Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. *Am Heart J* 1982;103:338-342.
- Albin G, Hayes DL, Holmes DR Jr. Sinus node dysfunction in pediatric and young adult patients: treatment by implantation of a permanent pacemaker in 39 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:667-672.
- Shaw DB, Holman RR, Gowers JI. Survival in sinoatrial disorder (sicksinus syndrome). *Br Med J* 1980;280:139-141.
- Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J* 1981;2:455-459.
- Lichstein E, Aithal H, Jonas S et al. Natural history of severe sinus bradycardia discovered by 24 hour Holter monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982;5:185-189.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines, the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association, the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651-745.
- Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP et al. Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet* 1994; 344:1523-1528.
- Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS et al. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators: quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med* 1998;338:1097-1104.
- Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2000;342:1385-1391.
- Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al., for the Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854-1862.
- Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:614-623.
- Padeletti L, Purefellner H, Adler SW et al., Worldwide ASPECT Investigators. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14L:1189-1195.
- Mitchell ARJ, Sulke N. How do atrial pacing algorithms prevent atrial arrhythmias? *Europace* 2004;6:351-362.
- Israel CW, Hohnloser SH. Pacing to prevent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S20-S26.
- Carlson M, Ip J, Messenger J, Beau S et al., Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial [ADOPT] Investigators. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Overdrive Pacing Trial [ADOPT]. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:627-633.
- Lee MA, Weachter R, Pollak S et al., ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1926-1932.
- Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology [Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias] and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;111:240-243.
- Connolly SJ, Kerr C, Gent M et al. Dual-chamber versus ventricular pacing. Critical appraisal of current data. *Circulation* 1996;94:578-583.
- Rinfret S, Cohen DJ, Lamas GA et al. Cost-effectiveness of dual-chamber pacing compared with ventricular pacing for sinus node dysfunction. *Circulation* 2005;111:165-172.
- Dretzke J, Toff WD, Lip GYH, Raftery J, Fry-Smith A, Taylor R. Dual chamber versus single chamber ventricular pacemakers for sick sinus syndrome and atrioventricular block. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, 2, Art. no. CD003710.
- Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:358-365.

36. Brandt J, Anderson H, Fahraeus T, Schuller H. Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: implications for selection of stimulation mode. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:633-639.
37. Freidberg CK, Adonos E, Stein WG. Nonsurgical acquired heart block. *Ann N Y Acad Sci* 1964;111:835.
38. Gadboys HL, Wisoff BG, Litwak RS. Surgical treatment of complete heart block: an analysis of 36 cases. *JAMA* 1964;189:97.
39. Johansson BW. Complete heart block: a clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta Med Scand* 1966;180(Suppl. 451):1.
40. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction: indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation* 1978;58:689-699.
41. Donmoyer TL, DeSanctis RW, Austen WG. Experience with implantable pacemakers using myocardial electrodes in the management of heart block. *Ann Thorac Surg* 1967;3:218.
42. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers: a long-term follow up study of 101 patients. *Acta Med Scand* 1976; 200:457-463.
43. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation* 1981;63: 1043-1049.
44. Connelly DT, Steinhaus DM. Mobitz type I atrioventricular block: an indication for permanent pacing? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19: 261-264.
45. Shaw DB, Gowers JI, Kekwick CA, New KHJ, Whistance AWT. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? *Heart* 2004;90:169-174.
46. Adonos E, Adler LN, Friedberg CK. Unusual forms of second degree atrioventricular block, including Mobitz type-II block, associated with the Morgagni-Adams-Stokes syndrome. *Am Heart J* 1964;67:150-157.
47. Ranganathan N, Dhurandhar R, Phillips JH et al. His bundle electrogram in bundle-branch block. *Circulation* 1972;45:282-294.
48. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:747-751.
49. Kim YH, O'Nunain S, Trouton T et al. Pseudopacemaker syndrome following inadvertent fast pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:178-182.
50. Chokshi SK, Sarmiento J, Nazari J et al. Exercise-provoked distal atrioventricular block. *Am J Cardiol* 1990;66:114-116.
51. Barold SS, Falkoff MD, Ong LS et al. Atrioventricular block: new insights. In: Barold SS, Mugica J, eds. *New Perspectives in Cardiac Pacing*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co.; 1991. p23-52.
52. Perloff JK, Stevenson WG, Roberts NK et al. Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy (Steinert's disease): a prospective study of 25 patients. *Am J Cardiol* 1984;54:1074-1081.
53. Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K et al. Myotonic dystrophy: ambulatory electrocardiogram, electrophysiologic study, and echocardiographic evaluation. *Am Heart J* 1987;113:1482-1488.
54. Stevenson WG, Perloff JK, Weiss JN et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:292-299.
55. James TN, Fisch C. Observations on the cardiovascular involvement in Friedreich's ataxia. *Am Heart J* 1963;66:164-175.
56. Roberts NK, Perloff JK, Kark RAP. Cardiac conduction in the Kearns-Sayre syndrome (a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy): report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol* 1979;44: 1396-1400.
57. Charles R, Holt S, Kay JM et al. Myocardial ultrastructure and the development of atrioventricular block in Kearns-Sayre syndrome. *Circulation* 1981;63:214-219.
58. James TN. Observations on the cardiovascular involvement, including the conduction system, in progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 1962;63:48-56.
59. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med* 1982;306:194-200.
60. Langberg JJ, Chin MC, Rosenqvist M et al. Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy. *Circulation* 1989;80: 1527-1535.
61. Kim MH, Deeb GM, Eagle KA et al. Complete atrioventricular block after valvular heart surgery and the timing of pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2001;87:649-651.
62. Schneider JF, Thomas HE, Kreger BE et al. Newly acquired left bundle branch block: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1979;90:303-310.
63. Schneider JF, Thomas HE, Kreger BE et al. Newly acquired right bundle branch block: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1980;92:37-44.
64. Eriksson P, Hansson PO, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation* 1998; 98:2494-2500.
65. Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1981;64: 1265-1271.
66. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E et al. Natural history of 'high risk' bundle branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307:137-143.
67. Scheinman MM, Peters RW, Morady F et al. Electrophysiological studies in patients with bundle branch block. *PACE* 1983;6:1157-1165.
68. McAnulty JH, Rahimtoola SH. Bundle branch block. *Prog Cardiovasc Dis* 1984;26:333-354.
69. Dhingra RC, Denes P, Wu D et al. Syncope in patients with chronic bifascicular block: significance, causative mechanisms and clinical implications. *Ann Intern Med* 1974;81:302-306.
70. Wiberg TA, Richman HG, Gobel FL. The significance and prognosis of chronic bifascicular block. *Chest* 1977;71:329-334.
71. Scheinman MM, Peters RW, Sauve MJ et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;50:1316-1322.
72. Englund A. Electrophysiological studies in patients with bifascicular block. Thesis, Karolinska Institute, Stockholm.
73. Rosen KM, Rahimtoola SH, Chuquimia R et al. Electrophysiological significance of first degree atrioventricular block with intraventricular conduction disturbance. *Circulation* 1971;43:491-502.
74. Dhingra RC, Wyndham C, Bauernfeind R et al. Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1979;60:1455-1464.
75. Petrac D, Radic B, Birtic K et al. Block induced by atrial pacing in the presence of chronic bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:784-792.
76. Peters RW, Scheinman MM, Modin C et al. Prophylactic permanent pacemakers for patients with chronic bundle branch block. *Am J Med* 1979; 66:978-985.
77. Gronda M, Magnani A, Occhetta E et al. Electrophysiologic study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. *G Ital Cardiol* 1984;14:768-773.
78. Ezri M, Lerman BB, Marchlinski FE et al. Electrophysiologic evaluation of syncope in patients with bifascicular block. *Am Heart J* 1983;106: 693-697.
79. Twidale N, Heddle WF, Ayres BF et al. Clinical implications of electrophysiology study findings in patients with chronic bifascicular block and syncope. *Aust N Z J Med* 1988;18:841-847.
80. Brignole M, Menozzi C, Moya A et al., International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001;104:2045-2050.
81. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al., the Canadian Trial of Physiological Pacing (CTOPP) Investigators. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke, death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2000;342:1385-1391.
82. Kerr C, Connolly SJ, Abdollah H, Tang AS, Talajic M, Klein GJ, Newman DM et al., the Canadian Trial of Physiological Pacing

- (CTOPP) Investigators. Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation* 2004;109:357-362.
83. Tang AS, Roberts RS, Kerr C et al., the Canadian Trial of Physiologic Pacing (CTOPP) Investigators. Relationship between pacemaker dependency, the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes. *Circulation* 2001;103:3081-3085.
 84. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS et al., the Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. Quality of life, clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med* 1998;338:1097-1104.
 85. Toff WD, Camm J, Skehan D et al., the United Kingdom Pacing, Cardiovascular Events (UKPACE) Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;353:145-155.
 86. Huang M, Krahn AD, Yee R et al. Optimal pacing for symptomatic AV block: a comparison of VDD and DDD pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:19-23.
 87. Wiegand UK, Potratz J, Bode F et al. Cost-effectiveness of dual-chamber pacemaker therapy: does single lead VDD pacing reduce treatment costs of atrioventricular block? *Eur Heart J* 2001;22:174-180.
 88. Wiegand UK, Bode F, Schneider R et al. Atrial sensing and AV synchrony in single lead VDD pacemakers: a prospective comparison to DDD devices with bipolar atrial leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:513-520.
 89. Wiegand UK, Bode F, Schneider R et al. Development of sinus node disease in patients with AV block: implications for single lead VDD pacing. *Heart* 1999;81:580-585.
 90. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al., Dual Chamber, VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288:3115-3123.
 91. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace* 2006;8:51-55.
 92. Witte KK, Pipes RR, Nanthakumar K et al. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients—improvements in ventricular dyssynchrony. *J Card Fail* 2006;12:199-204.
 93. Kindermann M, Hennen B, Jung J et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 1927-1937.
 94. Wiggers CJ. The muscle reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925;73:346-378.
 95. Adomian GE, Beazell J. Myofibrillar disarray produced in normal hearts by chronic electrical pacing. *Am Heart J* 1986;112:79-83.
 96. Boucher CA, Pohost GM, Okada RD et al. Effect of ventricular pacing on left ventricular function assessed by radionuclide angiography. *Am Heart J* 1983;106:1105-1111.
 97. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2093-2100.
 98. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2005;110: 3766-3772.
 99. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;4:1883-1888.
 100. Tse H-F, Yu C, Wong K-K et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1451-1458.
 101. Simantirakis EN, Prassopoulos VK, Chrysostomakis SI et al. Effects of asynchronous ventricular activation on myocardial adrenergic innervation in patients with permanent dual-chamber pacemakers: an I(123)-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphic study. *Eur Heart J* 2001;22:323-332.
 102. Victor F, Leclercq C, Mabo P et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:311-316.
 103. Schwaab B, Frohlig G, Alexander C et al. Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:317-323.
 104. Buckingham TA, Candinas R, Attenhofer C et al. Systolic and diastolic function with alternate and combined site pacing in the right ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1077-1084.
 105. Kolettis TM, Kyriakides ZS, Tsiapras D et al. Improved left ventricular relaxation during short-term right ventricular outflow tract compared to apical pacing. *Chest* 2000;117:60-64.
 106. Buckingham TA, Candinas R, Schlapfer J et al. Acute hemodynamic effects of atrioventricular pacing at differing sites in the right ventricle individually and simultaneously. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20: 909-915.
 107. Karpawich PP, Mital S. Comparative left ventricular function following atrial, septal, and apical single chamber heart pacing in the young. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1983-1988.
 108. Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL et al. Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol* 1997;79:209-212.
 109. Mera F, DeLurgio DB, Patterson RE et al. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after Hisbundle ablation for refractory atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1234-1239.
 110. de Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace* 2003;5:275-278.
 111. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X et al., ROVA Investigators. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1180-1186.
 112. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1938-1945.
 113. Simantirakis EN, Vardakis KE, Kochiadakis GE et al. Left ventricular mechanics during right ventricular apical or left ventricular-based pacing in patients with chronic atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1013-1018.
 114. Victor F, Mabo P, Mansour H, Pavin D, Kabalu G, de Place C, Leclercq C, Daubert JC. A randomized comparison of permanent septal pacing versus apical right ventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1-5.
 115. Harpaz D, Behar S, Gottlieb S et al., SPRINT Study Group, the Israeli Thrombolytic Survey Group. Secondary Prevention Reinforcement Israeli Nifedipine Trial. Complete atrioventricular block complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1721-1728.
 116. Wong CK, Stewart RAH, Gao W et al. Prognostic differences between different types of bundle branch block during the early phase of acute myocardial infarction: insights from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. *Eur Heart J* 2006;27:21-28.
 117. Goldberg RJ, Zevallos JC, Yarzebski J et al. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by complete heart block: the Worcester Heart Attack Study. *Am J Cardiol* 1992;69:1135-1141.
 118. Hindman M, Wagner GS, JaRo M et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality and one year follow-up. *Circulation* 1978;58:679-688.
 119. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complication acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2005;149:670-674.
 120. Clemmensen P, Bates ER, Califf RM et al. Complete atrioventricular block complicating inferior wall acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Am J Cardiol* 1991;67:225-230.
 121. Berger PB, Ruocco NA, Ryan TJ et al. Incidence and prognostic

- implications of heart block complicating inferior myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: results from TIMI II. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:533-540.
122. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW et al. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996;94:2424-2428.
 123. Behar S, Zissman E, Zion M et al. Complete atrioventricular block complicating inferior acute wall myocardial infarction: short- and long-term prognosis. *Am Heart J* 1993;125:1622-1627.
 124. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:933-940.
 125. Ginks WR, Sutton R, Oh W et al. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J* 1977;39:186-189.
 126. Domenighetti G, Perret C. Intraventricular conduction disturbances in acute myocardial infarction: short- and long-term prognosis. *Eur J Cardiol* 1980;11:51-59.
 127. Behar S, Zissman E, Zion M et al. Prognostic significance of second degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72:831-834.
 128. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1972; 29:344-350.
 129. Brignole M, Alboni P, Benditt D et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. *Europace* 2004;6: 467-537.
 130. Moss AJ, Glaser W, Topol E. Atrial tachypacing in the treatment of a patient with primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1980;302: 1456-1457.
 131. Goldberg MR, Robertson RM, Robertson D. Atrial tachypacing for primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1980;303:885-886.
 132. Kristinsson A. Programmed atrial pacing for orthostatic hypotension. *Acta Med Scand* 1983;214:79-83.
 133. Weissman P, Chin MT, Moss AJ. Cardiac tachypacing for severe refractory idiopathic orthostatic hypotension. *Ann Intern Med* 1992;116:650-651.
 134. Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D et al. Adaptive rate pacing controlled by right ventricular preejection interval for severe refractory orthostatic hypotension. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:801-805.
 135. Roskam J. Un syndrome nouveau: syncopes cardiaques graves et syncopes répétées par hyperreflexivité sinocarotidienne. *Presse Med* 1930; 38:590-591.
 136. Weiss S, Baker J. The carotid sinus reflex in health and disease: its role in the causation of fainting and convulsions. *Medicine* 1933;12:297-354.
 137. Thomas JE. Hyperactive carotid sinus reflex and carotid sinus syncope. *Mayo Clin Proc* 1969;44:127-139.
 138. Blanc JJ, L'heveder G, Mansourati J et al. Assessment of a newly recognized association: carotid sinus hypersensitivity and denervation of sternocleidomastoid muscles. *Circulation* 1997;95:2548-2551.
 139. Mc Intosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med* 1993;95:203-208.
 140. Parry SW, Richardson D, O'Shea D et al. Diagnosis of carotid sinus hypersensitivity in older adults: carotid sinus massage in the upright position is essential. *Heart* 2000;83:22-23.
 141. Voss DM. Demand pacing and carotid sinus syncope. *Am Heart J* 1970;79: 544-547.
 142. Von Maur K, Nelson EW, Holsinger JW et al. Hypersensitive carotid syndrome treated by implantable demand cardiac pacemaker. *Am J Cardiol* 1972;29:109-110.
 143. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ et al. Carotid sinus hypersensitivity: beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 1984;53: 1034-1040.
 144. Morley CA, Perrins EJ, Grant PL et al. Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrioventricular sequential pacing. *Br Heart J* 1982;47:411-418.
 145. Blanc JJ, Bosch J, Penther Ph. Hypersensibilité sino-carotidienne. Evolution à moyen terme en fonction du traitement et de ses symptômes. *Arch Mal Coeur* 1984;77:330-336.
 146. Brignole M, Menozzi C, Lolli G et al. Long-term outcome of paced and non paced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1039-1043.
 147. Menozzi C, Brignole M, Lolli G et al. Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker. *Am J Cardiol* 1993;72:1152-1155.
 148. Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR et al. Symptomatic 'isolated' carotid sinus hypersensitivity: natural history and results of treatment with anticholinergic drugs or pacemaker. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:158-162.
 149. Brignole M, Menozzi C, Lolli G et al. Validation of a method for choice of pacing mode in carotid sinus syndrome with or without sinus bradycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:196-203.
 150. Brignole M, Sartore B, Barra M et al. Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1902-1910.
 151. Blanc JJ, Cazeau S, Ritter P et al. Carotid sinus syndrome: acute hemodynamic evaluation of a dual chamber pacing mode. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:1902-1908.
 152. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial—the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J* 2000;21:935-940.
 153. Blanc JJ, L'Her C, Touiza A et al. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over 1 year period. *Eur Heart J* 2002;23: 815-820.
 154. Desertori M, Brignole M, Menozzi C et al. Management of syncope referred for emergency to general hospitals. *Europace* 2003;5:283-291.
 155. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J et al. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:65-69.
 156. Morillo CA, Leitch JW, Yee R et al. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1843-1848.
 157. Raviele A, Brignole M, Sutton R et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation* 1999;99:1452-1457.
 158. Moya A, Brignole M, Menozzi C et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261-1267.
 159. Benditt DG, Fahy GJ, Lurie KG et al. Pharmacotherapy of neurally mediated syncope. *Circulation* 1999;100:1242-1248.
 160. Brignole M. Randomized clinical trials of neurally mediated syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:564-569.
 161. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R et al. Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by 60 degree tilt. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:13-19.
 162. Sra J, Jayaseri MR, Avitall B et al. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vaso vagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med* 1993;328: 1085-1090.
 163. Petersen MEV, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick A et al. Permanent pacing for cardio-inhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J* 1994;71:274-281.
 164. Benditt DG, Petersen MEV, Lurie KG et al. Cardiac pacing for prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann Int Med* 1995;122:204-209.
 165. Sutton R, Brignole M, Menozzi C et al. Dual-chamber pacing in treatment of neurally-mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicentre randomized study. *Circulation* 2000;102:294-299.
 166. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS et al., Vasovagal Pacemaker Study Investigators. The North American vasovagal pacemaker study (VPS): a randomized trial of permanent cardiac pacing for

- the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16-20.
167. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M et al. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. A multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-57.
 168. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE et al., for the VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II). *JAMA* 2003;289:2224-2229.
 169. Raviele A, Giada F, Menozzi C et al., Vasovagal Syncope, Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The Vasovagal Syncope and Pacing Trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741-1748.
 170. Brignole M, Sutton R, Menozzi C et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27: 1085-1092.
 171. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial—the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J* 2000;21:935-940.
 172. Flammang D, Church T, Waynberger M et al. Can adenosine 50triphosphate be used to select treatment in severe vasovagal syndrome? *Circulation* 1997;96:1201-1208.
 173. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope. The diagnostic value of ATP test. *Circulation* 1997;96:3921-3927.
 174. Donato P, Brignole M, Menozzi C et al. Mechanism of syncope in patients with positive ATP test. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:93-98.
 175. Flammang D, Antiel M, Church Tet al. Is a pacemaker indicated for vasovagal patients with severe cardioinhibitory reflex as identified by the ATP test? A preliminary randomized trial. *Europace* 1999;1:140-145.
 176. Deharo JC, Jego C, Lanteaume A, Dijane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or ATP test. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:587-593.
 177. Brignole M, Sutton R, Menozzi C et al. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally-mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27: 2232-2239.
 178. Thaulow E, Webb G, Hoffman A et al. Task Force on the management of grown up congenital heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:1035-1084.
 179. Walsh EP, Cecchin F. Recent advances in pacemaker and implantable defibrillator therapy for young patients. *Curr Opin Cardiol* 2004;19: 91-96.
 180. Berul C, Cecchin F. Indications and techniques of pediatric cardiac pacing. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:165-176.
 181. Flinn CJ, Wolff GS, Dick M et al. Cardiac rhythm after the Mustard operation for complete transposition of the great arteries. *N Engl J Med* 1984;310:1635-1638.
 182. Yabek SM, Jarmakani JM. Sinus node dysfunction in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 1978;61:593-598.
 183. Kavey RE, Gaum WE, Byrum CJ, Smith FC, Kveselis DA. Loss of sinus rhythm after total cavopulmonary connection. *Circulation* 1995; 92(Suppl. 9):II304-II308.
 184. Rein AJ, Simcha A, Ludomirsky A et al. Symptomatic sinus bradycardia in infants with structurally normal hearts. *J Pediatr* 1985;107:724-727.
 185. Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. *Am Heart J* 1982;103:338-342.
 186. Mackintosh AF. Sinoatrial disease in young people. *Br Heart J* 1981;45: 62-66.
 187. Stephenson EA, Casavant D, Tuzi J et al. Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003;92:871-876.
 188. Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972;4:85-101.
 189. Anderson RH, Wenick ACG et al. Congenitally complete heart block: developmental aspects. *Circulation* 1977;56:90-101.
 190. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Homburger LK et al. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 130-137.
 191. Odemuyiwa O, Camm AJ. Prophylactic pacing for prevention of sudden death in congenital heart block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15: 1526-1530.
 192. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995;92:442-449.
 193. Michaelsson M, Riesenfeld T, Jonzon A. Natural history of congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20: 2098-2101.
 194. Breur JM, Udink ten Cate FE, Kapusta L et al. Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1685-1691.
 195. Balmer C, Fasnacht M, Rahn M et al. Long-term follow up of children with congenital complete atrioventricular block and the impact of pacemaker therapy. *Europace* 2002;4:345-349.
 196. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *N Engl J Med* 1987;316:835-839.
 197. Pinsky WW, Gillette PC, Garson A JR et al. Diagnosis, management, and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. *Pediatrics* 1982;69:728-733.
 198. Villain E, Coatsdoat-Chalumeau N, Marijon E et al. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1682-1687.
 199. Bruckheimer E, Berul C, Kopf GS et al. Late recovery of surgically-induced atrioventricular block in patients with congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2002;6:191-197.
 200. Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM et al. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: implications for pacing intervention. *Heart Rhythm* 2006;3:601-604.
 201. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-1450.
 202. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B et al. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blocker and continuous pacing. *Circulation* 1999;100:2431-2436.
 203. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1064-1108.
 204. Walker F, Siu SC, Woods S et al. Long-term outcomes of cardiac pacing in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 1894-1901.
 205. Sachweh JS, Vazquez-Jimenez JF, Schondube FA et al. Twenty years experience with pediatric pacing: epicardial and transvenous stimulation *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:455-461.
 206. Udink ten Cate F, Breur J, Boramand N et al. Endocardial and epicardial steroid lead pacing in the neonatal and paediatric age group. *Heart* 2002;88:392-396.
 207. Fortescue EB, Berul CI, Cecchin F et al. Patient, procedural, and hardware factors associated with pacemaker lead failure in pediatrics and congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2004;1:150-159.
 208. Silveti MS, Drago F, Grutter G et al. Twenty years of paediatric cardiac pacing: 515 pacemakers and 480 leads implanted in 292 patients *Europace* 2006;8:530-536.
 209. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S et al. Detrimental ventricular remodelling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110:3766-3772.

210. Cohen MI, Buck K, Tanel R et al. Capture management efficacy in children and young adults with endocardial and unipolar epicardial systems. *Europace* 2004;6:248-255.
211. Janousek J, Tomek V, Chaloupecky VA et al. Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1927-1931.
212. Dubin AM, Janousek J, Rhee E et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2277-2283.
213. Moak JP, Hasbani K, Ramwell C et al. Dilated cardiomyopathy following right ventricular pacing for AV block in young patients: resolution after upgrading to biventricular pacing systems. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1068-1071.
214. Miyamoto Y, Curtiss E, Kormos R et al. Bradyarrhythmias after heart transplantation. *Circulation* 1990;82(Suppl. IV):313-317.
215. DiBiase A, Tse TM, Schnittger I et al. Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers. *Am J Cardiol* 1991;67:1385-1389.
216. Jacquet L, Ziady G, Stein K et al. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:832-837.
217. Holt ND, McComb JM. Cardiac transplantation and pacemakers: when and what to implant? *CEPR* 2002;6:140-151.
218. Parry G, Holt ND, Dark JH et al. Declining need for pacemaker implantation after cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:2350-2352.
219. Melton IC, Gilligan DM, Wood MA et al. Optimal cardiac pacing after heart transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1510-1527.
220. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Evolution of the chronotropic response to exercise after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1995;76: 1292-1296.
221. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:775-785.
222. Hassenstein P, Wolter HH. Therapeutische Beherrschung einer bedrohlichen Situation bei der idiopathischen hypertrophischen Subaortenstenose. *Verh Dtsch Ges Kreisl* 1967;33:242-246.
223. Rothlin M, Mocetti T. Beeinflussung der muskulären Subaortenstenose durch intraventrikuläre Reizausbreitung. *Verh Dtsch Ges Kreisl* 1967;27:411-415.
224. Gilgenkrantz JM, Cherrier F, Petitier H et al. Cardiomyopathie obstructive du ventricule gauche avec bloc auriculo-ventriculaire complet. *Arch Mal Coeur* 1968;60:439-453.
225. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992;339: 1318-1323.
226. Prinzen FW, van Oosterhout MFM, Delhaas T et al. Epicardial ventricular pacing at physiological heart rate leads to asymmetrical changes in left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 1994;15(Suppl.):76.
227. Pak PH, Maughan L, Baughman KL et al. Mechanism of acute mechanical benefit from VDD pacing in hypertrophied heart similarity of responses in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease. *Circulation* 1998;98:242-248.
228. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T et al. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation. *Eur Heart J* 1992;13:535-543.
229. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T et al. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990; 258:H300-H308.
230. Posma J, Blanksma P, Van der Wall E et al. Effects of permanent dual chamber pacing on myocardial perfusion in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1996;76:358-362.
231. Pavin D, De Place H, Le Breton H et al. Effects of permanent dual chamber pacing on mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:203-210.
232. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM et al. Effect of dual chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:421-430.
233. Betocchi S, Bonow BO, Bacharach SL et al. Isovolumic relaxation period in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:74-81.
234. Betocchi S, Losi MA, Piscione T et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am J Cardiol* 1996;77:498-502.
235. Watanabe K, Sekiya M, Ikeda S et al. Subacute and chronic effects of DDD pacing on left ventricular diastolic function in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001;65:283-288.
236. Betocchi S, Elliott PM, Briguori C et al. Dual chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy: long term effects on diastolic function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1433-1440.
237. Gadler F, Linde C, Ryden L. Rapid return of left ventricular outflow tract obstruction and symptoms following cessation of long-term atrioventricular synchronous pacing for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:553-557.
238. Patel P, Hussain W, Linde C et al. Pacing increases Connexin 43 expression in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2004;1:S22.
239. McDonald K, McWilliams E, O'Keefe B et al. Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing as a primary treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1988;9: 893-898.
240. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D et al. Impact of dual chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992;85:2149-2161.
241. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV et al. Long-term results of dualchamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90: 2731-2741.
242. Kappenberger L, Linde C, Daubert JC et al. and the Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy— a randomised crossover study. *Eur Heart J* 1997;18: 1249-1256.
243. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X et al. and the Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. Clinical progress after randomised on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Europace* 1999;1:77-84.
244. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ et al., for the M-PATHY Study Investigators. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:2927-2933.
245. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL et al. Dual chamber pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy; a randomised double-blind crossover study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435-441.
246. Linde C, Gadler F, Kappenberger L et al. Does pacemaker implantation carry a placebo effect? *Am J Cardiol* 1999;83:903-907.
247. Gadler F, Linde C, Kappenberger L et al. Significant improvement in quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20: 1044-1050.
248. Gadler F, Linde C, Juhlin-Dannfelt A, Ribeiro A, Ryden L. Long term effects of dual chamber pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy without outflow obstruction at rest. *Eur Heart J* 1997;18:636-642.
249. Gadler F, Linde C, Juhlin-Dannfelt A et al. Influence of right ventricular pacing site on left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27: 1219-1224.
250. Gras D, De Place H, Le Breton H et al. L'importance du synchronisme auriculo-ventriculaire dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive traitée par stimulation cardiaque. *Arch Mal Coeur* 1995;88: 215-223.
251. Jeanrenaud X, Schlapper J, Froome M et al. Dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: beneficial effect of

- AV nodal ablation of optimal left ventricular capture and filling. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:293-300.
252. Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson G Tajik AJ. Comparison of dual-chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:191-196.
 253. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328: 1230-1235.
 254. Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
 255. Peker Y, Hedner J, Kraiczki H et al. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81-86.
 256. Nadar S, Prasad N, Taylor RS, Lip GY. Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2005;99:171-185.
 257. Garrigue S, Bordier P, Jais P et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404-412.
 258. Simantirakis EN, Schiza SE, Chrysostomakis SI et al. Atrial overdrive pacing for the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2568-2577.
 259. Pepin J-L, Defaye P, Garrigue S et al. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005;25: 343-347.
 260. Luthje L, Unterberg-Buchwald C, Dajani D et al. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:118-122.
 261. Unterberg C, Luthje L, Szych J, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing compared to CPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Heart J* 2005;26:2658-2675.
 262. Krahn AD, Yee R, Erickson MK et al. Physiologic pacing in patients with obstructive sleep apnea: a prospective, randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:379-383.
 263. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:68-71.
 264. Skobel EC, Sinha AM, Norra C et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on sleep quality, quality of life, and symptomatic depression in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Breath* 2005;9:159-166.
 265. Vagnini FJ, Gourin A, Antell HI et al. Implantation sites of cardiac pacemaker electrodes and myocardial contractility. *Ann Thorac Surg* 1967;4: 431-439.
 266. Tyers GF. Comparison of the effect on cardiac function of single-site and simultaneous multiple-site ventricular stimulation after A-V block. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;59:211-217.
 267. Gibson DG, Chamberlain DA, Coltart DJ et al. Effect of changes in ventricular activation on cardiac haemodynamics in man. Comparison of right ventricular, left ventricular, and simultaneous pacing of both ventricles. *Br Heart J* 1971;33:397-400.
 268. De Teresa E, Chamorro JL, Pupon A. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. In: Steinbach E, ed. Proceedings of the VIIth World Congress on Cardiac Pacing, Vienna, Austria; 1983. p95-100. 269. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1974-1979.
 270. Bakker P, Meijburg H, De Vries JW et al. Biventricular pacing in endstage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Cardiol* 2000;4:395-404.
 271. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray JJV. Selecting patients for cardiac resynchronisation therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* 2006;27:1270-1281.
 272. Vernooy K, Verbeek XAAM, Peschar M et al. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J* 2005;26:91-98.
 273. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation* 2003;108: 929-932.
 274. Nowak B, Sinha A, Schaefer W et al. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1523-1528.
 275. Ukkonen H, Beanlands R, Burwash I et al. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation* 2003;107:28-31.
 276. Sundell J, Engblom E, Koistinen J et al. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1027-1033.
 277. Alonso C, Leclercq C, Victor F et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1417-1421.
 278. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P et al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J* 2000; 140:862-870.
 279. Ricci R, Ansalone G, Tosacano S et al. Cardiac resynchronization: materials, technique, and results. The InSync Italian Registry. *Eur Heart J* 2000;2:J6-J15.
 280. Gras D, Leclercq C, Tang AS et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure: the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:311-320.
 281. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne Tet al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
 282. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853. 283. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al., Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of haemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-2033.
 284. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C 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;42:2109-2116.
 285. Higgins S, Hummel J, Niazi I 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;42:1454-1459.
 286. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685-2694.
 287. Abraham WT, Young JB, Leon AR et al., Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864-2868.
 288. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al., Comparison of Medical Therapy, Pacing, Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350: 2140-2150.
 289. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure (the CARDiac REsynchronization-Heart Failure [CARE-HF] Trial). *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
 290. Bradley D, Bradley E, Baughmann et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. *JAMA* 2003;289:730-740.
 291. Mc Alister EA, Ezekowitz JA, Wiebe N et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141:381-390.
 292. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JGF. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: a systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006;8:433-440.
293. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUSTIC study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-118.
 294. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [The Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928-1932.
 295. Duncan A, Wait D, Gibson D et al. Left ventricular remodeling and hemodynamic effects of multisite pacing in patients with left systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC trial. *Eur Heart J* 2003;24:430-441.
 296. Stellbrink C, Breithardt O, Franke A. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1957-1965.
 297. St John Sutton M, Plappert T, Abraham W et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-1990.
 298. Feldman AM, de Lissovoy G, De Marco T et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in Heart failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2311-2321.
 299. Calvert M, Freemantle N, Yao G et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2005;26:2681-2688.
 300. Yao GL, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J* 2007; 28:42-51.
 301. Leclercq C, Hare J. Ventricular resynchronization. Current state of the art. *Circulation* 2004;10:296-299.
 302. Bleeker G, Schalij, Molhoek S et al. Frequency of left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and a narrow QRS complex. *Am J Cardiol* 2005;95:140-142.
 303. Ghio S, Constantin C, Klersy C et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004;25:571-578.
 304. Bader H, Garrigue S, Lafitte S et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:248-256.
 305. Yu C-M, Chan Y-S, Zhang Q et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2251-2257.
 306. Achilli A, Sassara M, Ficili S et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and narrow QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2117-2124.
 307. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P et al. Beneficial effects of biventricular pacing in patients with a narrow QRS. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:169-174.
 308. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2243-2250.
 309. Daubert JC. Atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association. *Europace* 2004;5:S1-S4.
 310. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini 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: 398-405.
 311. Leclercq C, Walker S, Linde C et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-1787.
 312. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 734-743.
 313. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: the RD-CHF study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30 (Suppl. 1):S23-S30.
 314. Brignole F, Gammage M, Puggioni E et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;7:712-722.
 315. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C et al., PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160-1165.
 316. Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 2001;7:176-182.
 317. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodelling: concept and clinical implications. A consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-582.
 318. Janousek J, Vojtovic P, Hucin B et al. Resynchronization pacing is a useful adjunct to the management of acute heart failure after surgery for congenital heart defects. *Am J Cardiol* 2001;88:145-152.
 319. Zimmerman FJ, Starr JP, Koenig PR, Smith P, Hijazi ZM, Bacha EA. Acute hemodynamic benefit of multisite ventricular pacing after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1775-1780.
 320. Pham PP, Balaji S, Shen I, Ungerleider R, Li X, Sahn DJ. Impact of conventional versus biventricular pacing on hemodynamics and tissue Doppler imaging indexes of resynchronization postoperatively in children with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 2284-2289.
 321. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation* 2003;107:2287-2289.
 322. Zipes DP, Cam AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2006;114:e385-e484.
 323. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
 324. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al., for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
 325. Moss AJ, Zareba W, Hall JW et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
 326. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators: amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
 327. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
 328. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1707-1712.
 329. Bansch D, Antz M, Boczor S et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-1458.
 330. Rivero-Ayerza M, Theuns D, Garcia-garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006;27:2682-2688.
 331. Auricchio A, Metra M, Gasparini M et al., for the Multicenter Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:232-238.
 332. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M et al. Comparison of 1 year

- effects of left ventricular and biventricular pacing in heart failure patients with ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the BELIEVE (Bi vs left ventricular pacing: an international pilot evaluation on heart failure patients with ventricular arrhythmias) multi-center prospective randomized pilot study. *Am Heart J* 2006;152:e1-e7.
333. Touiza A, Etienne Y, Gilard M et al. Long-term left ventricular pacing: assessment and comparison with biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1966-1970.
 334. Blanc JJ, Bertault-Valls V, Fatemi M et al. Midterm benefits of left univentricular pacing in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2004;109:1741-1744.
 335. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. Results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-3277.
 336. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M et al. Left ventricular stimulation in treatment of heart failure. *Presse Med* 2000;29:1788-1792.
 337. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. Dual-chamber or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288:3115-3123.
 338. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al. Adverse effect of ventricular pacing in heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-2937.
 339. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace* 1999;1:126-130.
 340. Verbeek XA, Vernooij K, Peschar M et al. Intraventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle-branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:558-567.
 341. Parreira L, Santos JF, Madeira J et al. Cardiac resynchronization therapy with sequential biventricular pacing: impact of echocardiography guided VV delay optimisation on acute results. *Rev Port Cardiol* 2005; 24:1355-1365.
 342. Bernstein AD, Irwin ME, Parsonnet V. Antibradycardia-pacemaker follow-up: effectiveness, needs, and resources. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1714-1729.
 343. Sutton R. Guidelines for pacemaker follow up. Report of a British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG) policy conference on pacemaker follow up. *Heart* 1996;76:458-460.
 344. Petch M. Driving and heart disease. *Eur Heart J* 1998;19:1165-1177.
 345. Pinski SL, Trohman RG. Interferences in implantable cardiac devices, part I. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1367-1381.
 346. Niehaus M, Tebbenjohanns J. Electromagnetic interference in patients with implanted pacemakers or cardioverter-defibrillators. *Heart* 2001; 86:246-248.
 347. Hayes DL, Wang PJ, Reynolds DW et al. Interference with cardiac pacemakers by cellular telephones. *N Engl J Med* 1997;336:1473-1479.
 348. Pinski SL, Trohman RG. Interferences in implantable cardiac devices, part II. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1496-1509.
 349. Prasad SK, Pennell DJ. Safety of cardiovascular magnetic resonance in patients with cardiovascular implants and devices. *Heart* 2004;90:1241-1244.
 350. Hayes DL, Strathmore NF. Electromagnetic interference with implantable devices. In: Ellenbogen KA, Kay GN, Wilkoff BL, eds. *Clinical Cardiac Pacing and Defibrillation*. 2nd edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p939-952.
 351. Atlee JL, Bernstein AD. Cardiac rhythm management devices (part II): perioperative management. *Anesthesiology* 2001;95:1492-1506.
 352. Pfeiffer D, Tebbenjohanns J, Schumacher B, Jung W, Luderitz B. Pacemaker function during radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:1037-1044.
 353. Langberg J, Abber J, Thuroff JW, Griffin JC. The effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on pacemaker function. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:1142-1146.
 354. Achenbach S, Moshage W, Diem B, Bieberle T, Schibgilla V, Bachmann K. Effects of magnetic resonance imaging on cardiac pacemaker and electrodes. *Am Heart J* 1997;134:467-473.
 355. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al. American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines American College of Cardiology/American Heart Association/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13: 1183-1199.
 356. Hayes DL, Naccarelli GV, Furman S et al. Report of the NASPE Policy Conference training requirements for permanent pacemaker selection, implantation, and follow-up. North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:6-12.
 357. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24: 1500-1506.
 358. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-1622.
 359. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723-730.
 360. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP et al., Study Group. Pacing Therapies for Congestive Heart Failure. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:536-545.
 361. Yu CM, Fung WH, Lin H et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:684-688.
 362. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:486-494.
 363. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-1840.
 364. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004;109: 978-983.
 365. Gorcsan J III, Kanzaki H, Bazaz R et al. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1178-1181.
 366. Yu CM, Fung JW, Zhang Q et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66-73.
 367. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2157-2165.
 368. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580-1586.
 369. Marcus GM, Rose E, Vilorio EM et al. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2208-2214.

370. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:766-775.
371. Ingle L, Shelton RJ, Rigby AS, Nabb S, Clark AL, Cleland JG. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk test in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1742-1751.
372. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self assessment of their congestive heart failure content, reliability and validity of a new measure—The Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Fail* 1987;3: 198-207.
373. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C et al., Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026-3029.
374. Bernstein AD, Irwin ME, Parsonnet V et al. Report of the NASPE policy conference on antibradycardia pacemaker follow-up: effectiveness, needs, and resources. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1714-1729.
375. Levine PA, Belott PH, Bilitch M et al. Recommendations of the NASPE policy conference on pacemaker programmability and follow-up programs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:1222-1223.
376. Levine PA. Proceedings of the Policy Conference of the North American Society of Pacing and Electrophysiology on programmability and pacemaker follow-up programs. *Clin Prog Pacing Electrophysiol* 1984; 2:145-191.
377. Fraser J, Gillis A, Irwin M et al. Guidelines for pacemaker follow-up in Canada: a consensus statement of the Canadian Working Group on Cardiac Pacing. *Can J Cardiol* 2000;16:355-376.
378. Adamson PB, Smith AL, Abraham WL et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure. Prognostic value of heart failure variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation* 2004;110:2389-2394.
379. Fantoni C, Raffa S, Regoli F et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1875-1882.
380. Yu CM, Wang L, Chau E et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005;112: 841-848.
381. Kindermann M, Frohlig G, Doerr T et al. Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2453-2462.
382. Bradley K, Desai A, Coman J et al. Long term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:72-77.
383. Gras D, Böcker D, Lunati M et al., on behalf of The CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety. *Europace* 2007;9:516-522.
384. Chauvin M, Cazeau S, Frank R et al. Recommendations from the French Cardiology Society concerning the competence, performance and the environment required for the implantation and surveillance of pacemakers. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99:275-278.