

Características, benefícios e consequências dos algoritmos de minimização da estimulação do ventrículo direito por dispositivos de estimulação cardíaca artificial

Characteristics, benefits and consequences of right ventricle stimulation minimizing algorithms by artificial cardiac pacing devices

Andrés Di Leoni Ferrari¹, Aníbal Pires Borges², Glauco Resende Bonato³, Ricardo Medeiros Piantá⁴, Sarah Benedetti Custódio da Silva⁵, José Carlos Pachón Mateos⁶

Resumo: Os dispositivos implantáveis de estimulação cardíaca artificial (marcapasso definitivo, cardiodesfibrilador e terapia de estimulação multissítio para ressincronização cardíaca) têm benefícios bem estabelecidos e indicações em expansão. Diversos estudos e publicações têm demonstrado que a estimulação cardíaca artificial convencional não é isenta de efeitos adversos (dissincronia ventricular, risco de insuficiência cardíaca e mortalidade). O progresso tecnológico da eletroterapia cardíaca trouxe novos algoritmos e estratégias de programação dos dispositivos, particularmente os que minimizam a estimulação do ventrículo direito por programação do intervalo atrioventricular. Atualmente, tanto para portadores de marcapasso definitivo como, particularmente, para portadores de cardiodesfibrilador implantável, são recomendadas estratégias que explorem ao máximo a condução atrioventricular intrínseca, quando esta é confiável, com o objetivo de produzir complexos com QRS estreito, evitando as potenciais consequências deletérias da ativação artificial do ventrículo direito. Esta revisão aborda as diferenças entre sequência atrioventricular e sincronia atrioventricular produzidas por esses algoritmos, e o surgimento de um outro virtual conflito de paradigmas: permitir intervalos atrioventriculares não fisiológicos, gerando potencialmente dissincronia atrioventricular mas com QRS estreito, ou estimular artificialmente o ventrículo direito com intervalo atrioventricular fisiológico e QRS largo?

Descritores: Estimulação Cardíaca Artificial; Atrioventricular; Dissincronia.

Abstract: Implantable artificial cardiac pacing devices (permanent pacemakers, cardioverter-defibrillators and multisite pacing for cardiac resynchronization therapy) have well-established benefits and expanding indications. Several studies and publications have demonstrated that conventional artificial cardiac pacing is not free from adverse effects (ventricular desynchronization, risk of heart failure and mortality). Technological advances in cardiac electrotherapy have led to new algorithms and device programming strategies, particularly those that minimize right ventricle pacing by atrioventricular interval programming. Currently and whenever reliable, strategies that explore intrinsic atrioventricular conduction to a maximum are recommended for carriers of permanent pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators to avoid the potential deleterious consequences of artificial right

Trabalho realizado na Unidade de Estimulação Cardíaca do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil como fundamentação da Tese de Doutorado de Andrés D. L. Ferrari no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia-Universidade de São Paulo, programa Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.

1. Cardiologista, médico assistente da Unidade de Estimulação Cardíaca do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil. 2. Eletrofisiologista, especialista em Cardiologia, médico da Unidade de Estimulação Cardíaca do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil. 3. Especializando em Estimulação Cardíaca Artificial, cardiologista do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 4. Cirurgião cardiovascular, médico do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil. 5. Médica, residente de Medicina Interna do Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil. 6. Pós-doutor em Cardiologia, diretor do Serviço de Arritmias e Eletrofisiologia do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio, diretor do Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), titular da disciplina de Arritmia e Marcapasso, professor de pós-graduação da Universidade de São Paulo (USP)-IDPC, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Andres Di Leoni Ferrari. Av. Ipiranga, 6.690 – conj. 506 – Jardim Botânico – Porto Alegre, RS, Brasil – CEP 90610-000
E-mail: dileoniferrari@cardiol.br

Artigo submetido em 12/2014 e publicado em 6/2015.

ventricle activation. This review addresses the differences between atrioventricular synchrony and atrioventricular sequencing produced by these algorithms and the emergence of another virtual paradigm conflict: should we allow long, non-physiological, atrioventricular intervals, potentially generating atrioventricular desynchronization with a narrow QRS or artificially stimulate the right ventricle with a physiological atrioventricular interval and a wide QRS?

Keywords: Cardiac Pacing, Artificial; Atrioventricular; Desynchrony.

Introdução

A estimulação cardíaca artificial por implante de cabo-eletrodo transvenoso no ventrículo direito é a mais difundida, em decorrência da anatomia cirúrgica favorável e da estabilidade dos parâmetros eletrônicos a longo prazo. Entretanto, a estimulação cardíaca artificial, principalmente quando apical do ventrículo direito, pode gerar diversas alterações, das quais o alargamento da duração do intervalo QRS, o padrão eletrocardiográfico de bloqueio de ramo esquerdo artificialmente induzido, a disfunção valvar mitral com consequente remodelamento ventricular e, por fim, a perda de eficiência da bomba miocárdica seriam as mais significativas¹⁻³. Esse conjunto de parafeitos da eletroterapia cardíaca, quando associado a sintomas de insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, é denominado síndrome ventricular do marcapasso^{2,4}. Por causa da diferente etiopatogenia, separa-se da clássica síndrome do marcapasso, cuja etiologia principal é a falta de sincronismo atrioventricular⁴.

Estimulação Cardíaca Artificial do Ventrículo Direito e a Relevância das Características Clínicas dos Pacientes

A ativação simultânea e rápida de pontos distantes pelo sistema His-Purkinje permite que exista o sincronismo mecânico dos diferentes segmentos ventriculares. A eficiência contrátil do ventrículo esquerdo é diretamente dependente desse fenômeno¹. Desde 1925, sabe-se que a ativação antifiológica artificial produz distúrbios elétricos com repercussão mecânica ao padrão natural de contração, conhecido como dissincronia³. A contração do ventrículo direito antecipadamente ao ventrículo esquerdo gera dissincronia mecânica inter-ventricular. A transmissão lentificada do estímulo, ao ocorrer célula-célula e fora do sistema de condução especializado, traz alargamento da duração do intervalo QRS com padrão de bloqueio de ramo esquerdo artificial (dissincronia elétrica)⁵⁻⁸.

Estima-se que até 50% dos portadores de marcapasso definitivo desenvolvam a síndrome ventricular do marcapasso⁴. O risco de desenvolver essa alteração seria mais marcado quando há posicio-

namento apical do cabo-eletrodo do ventrículo direito, e diante de disfunção sistólica preexistente. Por conta de mecanismos de reserva funcional, o coração normal toleraria a estimulação cardíaca artificial do ventrículo direito por longos períodos^{2,4} e o risco estimado de disfunção sistólica associada à estimulação cardíaca artificial, em 2 anos, alcançaria apenas 1,4%³, provavelmente não muito diferente da população sem marcapasso definitivo. Um estudo⁹ com pacientes com doença do nó sinusal, em quase 6 anos de acompanhamento, demonstrou que, naqueles com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada, houve menos de 10% de evolução para insuficiência cardíaca, e outro¹⁰ demonstrou queda absoluta da FEVE < 5% nesse perfil de pacientes quando submetidos a estimulação cardíaca artificial DDD-R (detecção e estimulação atrioventricular sequencial). Várias publicações, por outro lado,^{7,11} ressaltaram que são as características clínicas dos pacientes (idade, capacidade funcional, hipertensão arterial, doença coronária, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo ou disfunção ventricular pré-implante) as que estariam associadas a evolução desfavorável, quando relacionadas a fatores moduladores, como a dose porcentual de estimulação ventricular e a duração do intervalo QRS artificialmente gerado.

O risco de parafeitos pela estimulação cardíaca artificial adquire relevância singular em portadores de cardiodesfibrilador implantável (CDI). Uma grande parcela desses pacientes apresenta disfunção sistólica, e, nesse cenário, está descrito aumento do risco de desenvolver insuficiência cardíaca pela estimulação cardíaca artificial em mais da metade dos casos (até 52%)³. Análises retrospectivas de grandes estudos¹²⁻¹⁴ demonstraram, já no primeiro ano após implante do dispositivo, o aparecimento de disfunção significativa do ventrículo esquerdo. De grande valia foi o registro de efeito do tipo dose-resposta (dose porcentual de estimulação ventricular superior a 40% no estudo *Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator* – DAVID¹², e quando excede 50% no *Multicenter Automatic Defibrillator Trial* – MADIT II¹³). Outro estudo¹⁵, desenhado para comparar um algoritmo de histe-

rese atrioventricular em pacientes com indicação de CDI DDD-R e sem indicação de estimulação do ventrículo direito, confirmou que doses percentuais de estimulação ventricular elevadas associam-se a maior hospitalização por insuficiência cardíaca, maior incidência de taquicardia ventricular e maior mortalidade. Entretanto, é interessante destacar que houve melhores resultados com dose percentual de estimulação ventricular (%CEV) do ventrículo direito entre 10% e 19% (2,8% de eventos, comparativamente ao grupo com estimulação < 10%, que apresentou 8,1% de eventos). Os autores justificaram essa associação pela minimização da estimulação do ventrículo direito com utilização de intervalos atrioventriculares excessivamente prolongados e não fisiológicos pelo algoritmo¹⁵. Infere-se que, em alguns casos selecionados, a estimulação cardíaca artificial do ventrículo direito talvez possa ser necessária em certa dose percentual de estimulação ventricular, desde que seja privilegiada a manutenção da sincronia atrioventricular (intervalo atrioventricular otimizado) para a melhor função miocárdica^{16,17}.

Sequência Atrioventricular É Diferente de Sincronia Atrioventricular

Em qualquer indicação de estimulação cardíaca artificial é primordial manter ou recuperar o sincronismo atrioventricular. Isso pode aumentar o rendimento cardíaco de 20%⁴ até 40%^{18,19}. À ecocardiografia transtorácica, em pacientes com dissincronia atrioventricular consequente a bloqueio atrioventricular de 1º grau com intervalo PR muito prolongado ou intervalos atrioventriculares programados muito longos, ocorre fusão da onda E (enchimento passivo) com a onda A (contração atrial). Mecanicamente, a contração atrial ocorre dessincronizada da sístole ventricular e, dessa forma, é pouco efetiva, comprometendo o enchimento ventricular diastólico e, em consequência, o débito cardíaco. Concomitantemente, ocorre aumento da pressão capilar pulmonar e regurgitação mitral telediastólica secundária, por reversão dos gradientes de pressão, gerando maior redução do débito cardíaco e também sintomas comparáveis aos da síndrome do marcapasso²⁰.

O melhor rendimento miocárdico requer coordenação eletromecânica de todos os componentes, incluindo a dinâmica valvar mitral³. A ocorrência de regurgitação mitral pela estimulação cardíaca artificial pode estar relacionada, principalmente, a três fatores: atraso da ativação do aparelho valvar, em consequência da ativação antifisiológica (apical → basal) ventricular; dissincronia da musculatura papilar relacionada à topografia do cabo-eletrodo do ventrículo direito, prejudicando a sobreposição dos folhetos valvares²¹; e fator mecânico, por dissincronia secundária à programação de intervalos atrioventriculares não fisiológicos que produzem desacoplamento atrioventricular²².

Está descrito²³ que os pacientes com bloqueio atrioventricular de 1º grau extremo (> 300 ms) podem ser assintomáticos em repouso, mas muito sintomáticos com baixos níveis de atividade, em decorrência de desacoplamento mecânico atrioventricular e síndrome do marcapasso. Foi postulado²⁰, especificamente na busca da restauração da sincronia atrioventricular, que essa situação fosse considerada recomendação para implante de marcapasso definitivo de dupla câmara. Estudos não controlados demonstraram melhora sintomática em pacientes com intervalo PR não fisiológicos e marcapasso definitivo DDD-R, sendo o benefício maior quando a FEVE está preservada^{24,25}.

Nos primórdios da estimulação multissítio, pequenos estudos não controlados^{26,27} já sugeriam que o marcapasso definitivo de dupla-câmara programado com intervalo atrioventricular otimizado poderia ser benéfico em pacientes com cardiomiopatia dilatada e intervalo PR prolongado (ressincronização atrioventricular). Nas últimas diretrizes publicadas sobre o assunto, a indicação de marcapasso definitivo nesse contexto seria IIa, quando o intervalo PR supera 300 ms (Tabela 1), no contexto das chamadas indicações de estimulação cardíaca artificial por razões hemodinâmicas^{28,29}. As Diretrizes Brasileiras, mais antigas, não contemplam a terapia de ressincronização cardíaca, sendo o implante de marcapasso definitivo de dupla-câmara, nesse cenário, indicação classe IIb e nível de evidência C³⁰.

Contudo, conclui-se que, na presença de intervalo PR prolongado, é pelo menos incerto o

Tabela 1: Indicação de estimulação cardíaca artificial no bloqueio atrioventricular de 1º grau.

Recomendação	Classe	Nível de evidência
Marcapasso definitivo deve ser considerado em pacientes com sintomas persistentes similares aos da síndrome do marcapasso e atribuíveis ao bloqueio atrioventricular de 1º grau (intervalo PR > 300 ms)	IIa	C

Adaptado de Brignole et al.²⁸.

quanto a minimização do estímulo do ventrículo direito, à custa de desacoplamento atrioventricular, é pior que a dissincronia ventricular. A “dissincronopatia” atrioventricular permissiva também poderia trazer consequências clínicas negativas em pacientes com FEVE preservada e sem insuficiência cardíaca³¹.

Estratégias de Minimização da Estimulação Artificial do Ventrículo Direito

A busca de alternativas para minimização da ativação artificial do ventrículo direito começou cedo na evolução da eletroterapia cardíaca. Os resultados iniciais positivos com esses mecanismos levaram a uma zona de conforto, que perdurou por aproximadamente 20 anos, até a publicação do estudo *Danish Multicenter Randomized Study on Atrial Inhibited versus Dual-Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome* (DANPACE)¹⁰ e suas subanálises¹¹. Todos esses resultados, associados a um progressivo melhor conhecimento do efeito clínico desses algoritmos, contribuíram para o surgimento da percepção ambígua sobre os benefícios e consequências dessas estratégias. Para fins didáticos, os conjuntos de alternativas podem ser agrupados em: sistemas unicamerais atriais (implante de cabo-eletrodo único atrial) e manuseio da temporização do intervalo atrioventricular do dispositivo.

Implante de cabo-eletrodo único atrial

O implante de cabo-eletrodo único atrial é a mais ortodoxa forma de levar adiante a tese de que o melhor modo de estimular o ventrículo é desde os átrios. Nesse cenário, porém, o paciente estaria desprotegido perante eventuais disfunções atrioventriculares, cuja primeira manifestação é a síncope em quase 50% dos casos¹. Outro aspecto negativo, consequência disso, é a potencial necessidade de reintervenção cirúrgica para implante de cabo-eletrodo em posição ventricular. Publicações registram que até 2,5% desses pacientes-ano requerem nova cirurgia³². No DANPACE¹¹ houve duas vezes maior necessidade desse procedimento no grupo com cabo-eletrodo único atrial.

Estratégias de temporização do intervalo atrioventricular

Conceitualmente, a maior vantagem dos sistemas de dupla câmara é a segurança da estimulação do ventrículo direito diante do surgimento de eventual bloqueio atrioventricular. Um estímulo ventricular artificial sempre será entregue sequencialmente à atividade atrial (intrínseca ou estimulada) se, uma vez esgotado o tempo programado do intervalo atrioventricular, não houver a detecção de QRS intrínseco.

Na busca para minimizar a estimulação cardíaca artificial do ventrículo direito por programação do intervalo atrioventricular^{4,32,33}, existem as seguintes alternativas:

1. Sem intervalo atrioventricular programável: programação em modo AAI-R de um sistema de dupla-câmara.

2. Intervalo atrioventricular continuamente operacional:

– Intervalo atrioventricular operacional estático: sistemas de dupla-câmara (DDD-R, DDI-R) com intervalo atrioventricular programado longo fixo (300 ms-350 ms etc.).

– Intervalo atrioventricular operacional dinâmico: histerese de intervalo atrioventricular, como SearchAV+[®]/Medtronic, VIP[®]/Saint Jude Medical, IRS Plus[®]/Biotronik.

3. Modos de operação: sistemas de dupla-câmara com mudança automática do modo de operação, como AAI-R ⇔ DDD-R (MVP[®]/Medtronic), ADI-R ⇔ DDD-R (Vp Supression[®]/Biotronik), operação AAI com *backup* VVI (RYTHMIQ[®]/Boston Scientific, AAISafeR[®]/ELA Medical, não disponível em nosso meio).

Essas alternativas são detalhadas a seguir.

Sem intervalo atrioventricular programável

O modo AAI (detecção e estimulação atrial) operacionalmente assemelha-se ao sistema com cabo-eletrodo único atrial já descrito. Uma indicação possível, em pacientes muito selecionados, seria na doença do nó sinusal por bradicardia (com ou sem insuficiência cronotrópica) com condução atrioventricular intrínseca intacta^{28,29,34}. Com essa estratégia, enfrenta-se o risco não desprezível de síncope pela desproteção do paciente diante de bloqueio atrioventricular sintomático associado. A incidência anual descrita é muito variável na literatura (0 a 4,5%, aproximadamente; média = 0,6%) e há registros de prevalência de 0 a 11,9% (média = 8,4%)^{30,35-37}. Se o paciente com doença do nó sinusal apresenta algum distúrbio de condução intraventricular, essa incidência pode chegar a valores mais significativos^{31,34,36-41}.

Apesar da eliminação da estimulação do ventrículo direito, alguns grupos de pacientes com bradicardia e/ou insuficiência cronotrópica associadas a intervalos PR longos não atingiram os resultados esperados com o modo AAI^{11,42,43} e, ainda, apresentaram sintomas aos pequenos esforços^{20,25,31,42-44}. Ainda, uma metanálise³⁸ com mais de 7 mil pacientes não mostrou benefício da estimulação AAI-R quando comparada à dupla-câmara convencional (DDD). São possíveis causas para essa ausência de resposta: o desacoplamento atrioventricular³¹, a

incapacidade de poder aumentar o débito cardíaco apenas pela elevação da frequência cardíaca⁴⁵ e a presença de resposta do tipo Wenckebach do nó atrioventricular com aparição de bloqueio atrioventricular⁴² com frequência cardíaca elevada. Outra complicação pouco relatada na literatura, porém bastante frequente na prática clínica, e que limitaria o uso de AAI-R é a presença de eventuais episódios de fibrilação atrial paroxística com bloqueio atrioventricular associado e baixa resposta de escape ventricular. Nesses casos, é indicado o suporte ventricular artificial para evitar, principalmente, a síncope^{29,30}. Uma opção plausível seria implantar, desde o primeiro momento, um sistema bicameral e programar o modo AAI-R, com teste periódico de viabilidade da condução atrioventricular. Na busca sistemática do ponto de Wenckebach, valores > 140 bpm/minuto poderiam agregar segurança à opção por AAI-R. Caso contrário, poderia haver risco de bloqueio atrioventricular ao esforço com síncope ou de desencadear dissincronia atrioventricular e síndrome do marcapasso^{42,45}.

Um estudo dinamarquês⁴⁶ analisou 3 grupos: AAI-R, DDD-R com intervalo atrioventricular curto (150 ms) e DDD-R com intervalo atrioventricular longo fixo (300 ms). Após acompanhamento médio de quase 3 anos ($2,9 \pm 1,1$ anos) observou-se que a incidência tanto de fibrilação atrial intermitente como de fibrilação atrial crônica foi menor no grupo AAI-R. A longo prazo, o grupo DDD-R com intervalo atrioventricular curto (%CEV = 90%) mostrou significativa redução da FEVE. Comparativamente, no DANPACE¹⁰, de acompanhamento mais duradouro ($5,4 \pm 2,6$ anos), em pacientes com função sistólica prévia normal não houve diferença estatisticamente significativa entre os modos AAI-R e DDD-R em termos de fibrilação atrial, acidente vascular encefálico, mortalidade por qualquer causa ou hospitalização por insuficiência cardíaca. As razões desses achados não estão totalmente esclarecidas, mas a hipótese que os justificaria seria a dissincronia atrioventricular gerada por intervalos atrioventriculares não fisiológicos, já demonstrada em estudos similares^{11,43,44}. Os autores concluíram, ainda, que, com a ressalva do período de acompanhamento relativamente curto para pacientes com doença do nó sinusal, o uso da estimulação DDD-R, quando comparada à AAI-R, seria segura na doença do nó sinusal quanto ao risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, principalmente em pacientes com intervalo PR ≤ 220 ms, naqueles com idade entre 18 anos e 70 anos, ou ≤ 260 ms, para aqueles com idade > 70 anos.

De forma problemática, na lógica de temporização dos CDIs, a programação no modo AAI-R

cria automaticamente períodos de cegamento cruzado (*cross-chamber blanking periods*), no canal ventricular. Embora, em teoria, isso poderia afetar negativamente a detecção de arritmias ventriculares, essa forma de operação poderia ser uma alternativa interessante, uma vez que a necessidade de agregar a função antibradicardia nesses pacientes aconteceria em apenas 11% a 29% dos casos⁴⁷⁻⁵⁰. Seria uma opção especialmente útil e segura na indicação de CDI de dupla-câmara em pacientes com condução atrioventricular preservada, uma vez que a colocação de um cabo-eletrodo no ventrículo direito é condição *sine qua non* para esses dispositivos. Análise da população do MADIT-II¹³ (isquêmicos com FEVE $\leq 30\%$ alocados para receber CDI ou terapia medicamentosa convencional) suportaria essa tese. Nesse estudo, em pacientes com %CEV > 50% o benefício da prevenção de morte súbita pelo implante do dispositivo teria sido atenuado pelos efeitos negativos da estimulação cardíaca artificial ventricular nesse substrato de pacientes especialmente vulnerável. Após 4 anos, a mortalidade do grupo estimulado assemelhou-se à dos controles (não portadores de CDI), diferentemente daqueles com %CEV < 50%, nos quais o benefício manteve-se sustentado⁵¹.

Intervalo atrioventricular continuamente operacional

– Intervalo atrioventricular longo fixo

Intervalos atrioventriculares longos fixos (fixados, por exemplo, em 300-350 ms) representam uma tentativa primária e simples de prevenir a estimulação do ventrículo direito em sistemas de dupla-câmara. Funcionalmente baseiam-se na tese de que a condução própria do paciente produzirá ativação ventricular intrínseca antes de completar o intervalo atrioventricular programado (intervalo atrioventricular programado > intervalo PR intrínseco). A eficácia desse mecanismo é modesta em reduzir a ativação artificial ventricular, provavelmente em decorrência das variações dinâmicas que ocorrem na condução atrioventricular dos pacientes⁵². Um estudo comparativo entre o modo DDD com intervalo atrioventricular programado longo e a programação do intervalo atrioventricular nominal evidenciou que a estimulação cardíaca artificial do ventrículo direito persistiu ainda em 17% dos casos, apesar da programação do intervalo atrioventricular fixo > 300 ms⁴⁶.

Novamente, os CDIs possuem limitações de *software* sobre o máximo intervalo atrioventricular programável permitido. Isso ocorre por conta dos conflitos de temporização entre os intervalos de detecção e cegamento inerentes ao sistema (*cross-chamber blanking periods*), como já descrito.

De particular interesse, teoricamente poderia acontecer quando o ciclo da taquicardia (por exemplo, 300 ms ou 200 bpm) se aproxima do intervalo atrioventricular programado estendido.

Comum aos CDIs e ao marcapasso definitivo é a limitação da frequência cardíaca máxima de acompanhamento do ritmo intrínseco, dependendo da relação entre o intervalo atrioventricular programado e a capacidade cronotrópica do paciente. O intervalo atrioventricular, quando somado ao período refratário atrial pós-ventricular, constitui o período refratário atrial total do ciclo de temporização do dispositivo. O período refratário atrial total é o principal limitante da frequência cardíaca máxima permitida pelo aparelho, seja por acompanhamento do ritmo sinusal ou indicada pelo sensor de resposta de frequência, quando habilitado (modo R). Também pelo fato de o intervalo atrioventricular ser um período de refratariedade do canal atrial, com intervalos atrioventriculares longos, ocorre a limitação operacional da janela de detecção de arritmias supraventriculares (fibrilação atrial e *flutter* atrial), permitindo a persistência dessas ou atrasando o mecanismo de defesa eletrônica (*auto mode switch*).

Todavia, a programação de intervalos atrioventriculares artificialmente longos pode induzir a ocorrência de arritmias por reentrada eletrônica na presença de condução retrógrada ventriculoatrial. A mais comum é a taquicardia mediada pelo marcapasso, que, além de ser repetitiva e sintomática, gera elevadas %CEV (seqüências VP-AS). Também mediadas pelo marcapasso definitivo e igualmente sintomáticas, existem outras seqüências automáticas repetitivas, porém não reentrantes, com importante desacoplamento entre o ciclo cardíaco intrínseco e o interpretado pelo aparelho^{53,54}. A combinação de frequência cardíaca sinusal elevada com intervalo PR longo intrínseco permite que a onda P do batimento seguinte esteja deslocada dentro do período refratário atrial pós-ventricular do ciclo anterior ou ainda, em casos extremos, no *blanking* atrial pós-ventricular, não sendo sincronizada à atividade ventricular. Esse fenômeno foi denominado *undersense* funcional atrial^{24,53}. Ao final do intervalo V-A haverá um estímulo atrial artificial (com elevada probabilidade de não captura pela refratariedade fisiológica dessa câmara), que desencadeia a seqüência repetitiva AR-AP-VS. Essa arritmia eletrônica durará tanto quanto a frequência cardíaca sinusal se mantiver elevada ou a onda P persistir presa dentro dos intervalos refratários, como ilustrado na Figura 1. A seqüência repetitiva desse fenômeno será analisada pelo circuito lógico do marcapasso definitivo como arrit-

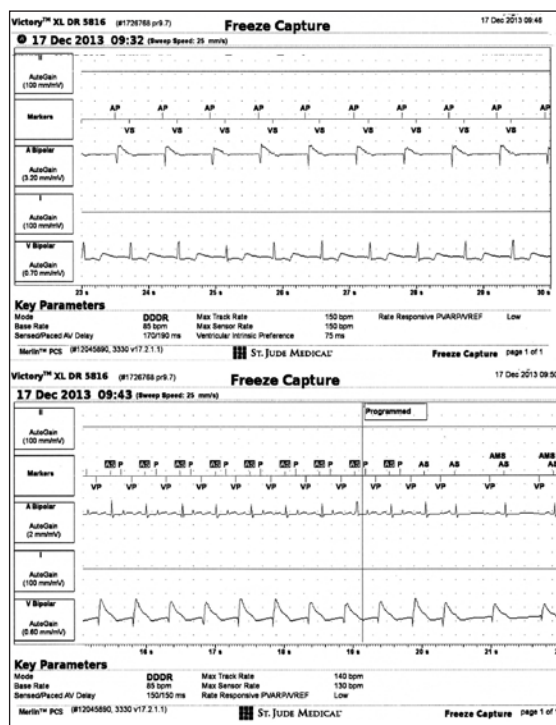


Figura 1: *Undersense* funcional atrial e arritmia automática não reentrante por dissincronia atrioventricular.

mia supraventricular, levando ao *auto mode switch* e, potencialmente, provocando variações da frequência cardíaca. Fundamentalmente, pela proximidade da sístole atrial à sístole ventricular precedente, haverá dissincronia atrioventricular e ventriculoatrial, e síndrome do marcapasso.

Finalmente, outra limitação ao sucesso da busca de minimização da estimulação cardíaca artificial do ventrículo direito por intervalo atrioventricular longo fixo surge quando há sobreposição temporal entre o intervalo PR intrínseco e o intervalo atrioventricular programado, gerando batimentos de fusão e pseudofusão entre a frente de onda intrínseca e a estimulação cardíaca artificial. Esse mecanismo expõe o paciente a dissincronia ventricular, além de aumentar o desgaste da bateria do gerador por estimulação espúria.

– Intervalo atrioventricular longo dinâmico: função da histerese atrioventricular

A função da histerese atrioventricular não foi especificamente desenhada para privilegiar a condução atrioventricular intrínseca. Visava a aumentar a longevidade da bateria dos dispositivos ao minimizar a estimulação. Independentemente de detalhes de cada fabricante, esses algoritmos compartilham arquiteturas similares. Todos funcionam com dois intervalos atrioventriculares possíveis: o programado e um segundo valor de intervalo atrioventricular de histerese (por exemplo, adicio-

nando 100 ms ao original). Caso, durante esse segundo intervalo atrioventricular, seja detectado QRS intrínseco, o valor programado de intervalo atrioventricular de histerese será mantido, funcionalmente, como a operação em AAI-R. Quando, ao final do período de busca (intervalo atrioventricular original + histerese), não for detectado um QRS intrínseco, se retornará ao intervalo atrioventricular original (não estendido) até o reinício de um novo período de busca programado.

Não há estudos comparativos de eficácia entre os diferentes fabricantes. O sucesso em reduzir a %CEV do ventrículo direito tem ficado abaixo do esperado^{55,56}, e as causas mais importantes para esses resultados estão, provavelmente, em problemas de sensibilidade e especificidade do algoritmo. A extensão do intervalo atrioventricular original para o valor programado de histerese não é ciclo a ciclo, portanto não sensível o suficiente para detectar condução intrínseca. Estaria disponível apenas durante um determinado período (30 segundos, 1 minuto, 3 minutos, etc.) ou um número de ciclos pré-especificado (8 batimentos, 16 batimentos, 32 batimentos, etc.), também programável. Ainda, para manter a função de histerese operacional, devem ser preenchidos critérios adicionais que melhoram a especificidade do algoritmo, mas o tornam, ao mesmo tempo, menos sensível (quantidade X de Y ciclos – razão X/Y – consecutivos com detecção de QRS intrínseco, por exemplo).

O contrário também é verdadeiro. A “labilidade” dos critérios de retorno à estimulação com o intervalo atrioventricular original programado é facilmente preenchida. Em alguns casos, apenas a não detecção de um QRS intrínseco pode provocar o abandono da histerese até um novo período de extensão programado. O estudo *Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction (SAVE PACE)*⁵⁷

(pacientes com doença do nó sinusal, acompanhamento médio de $1,7 \pm 1$ ano) randomizou 3 grupos: modo DDD convencional, algoritmo com histerese atrioventricular (SearchAV[®]) e operação pelo algoritmo MVP[®] (AAI-R \leftrightarrow DDD-R). Houve redução substancial de %CEV (9,1% para MVP[®] vs. 99% no DDD) e significativa redução (40%) do risco de fibrilação atrial, que era o objetivo primário do estudo, sem encontrar diferenças na mortalidade ou no desenvolvimento de insuficiência cardíaca entre os grupos.

Pelo maior risco de dissincronia ventricular, os pacientes com indicação de implante de CDI seriam, em tese, aqueles que obteriam maior benefício com o algoritmo de intervalo atrioventricular dinâmico para reduzir a estimulação cardíaca artificial do ventrículo direito. Entretanto, os resultados nesse perfil de pacientes novamente não foram satisfatórios. Limitações próprias dos ciclos de temporização dos CDIs restringem o máximo intervalo atrioventricular programável (raramente > 400 ms, e poucos permitem extensões > 500 ms). Todavia, na associação de ectopia ventricular frequente e histerese intervalo atrioventricular, aumenta-se o risco de pró-arritmia grave. Uma extra-sístole ventricular que ocorra durante o intervalo atrioventricular estendido pode coincidir com o período de cegamento atrial, e, portanto, não ser detectada. Nesse momento, haverá um evento atrial seguido por estímulo do canal ventricular ao final do intervalo atrioventricular, que pode impactar na onda T (espícula/T) com o potencial arritmogênico dessa circunstância (Figura 2). Ainda, outro fator complicador do funcionamento dos CDIs com intervalos atrioventriculares operacionais dinâmicos é a existência das mesmas limitações à detecção e à discriminação da taquicardia ventricular/fibrilação ventricular pelos *cross-chamber blanking periods* mencionados anteriormente.

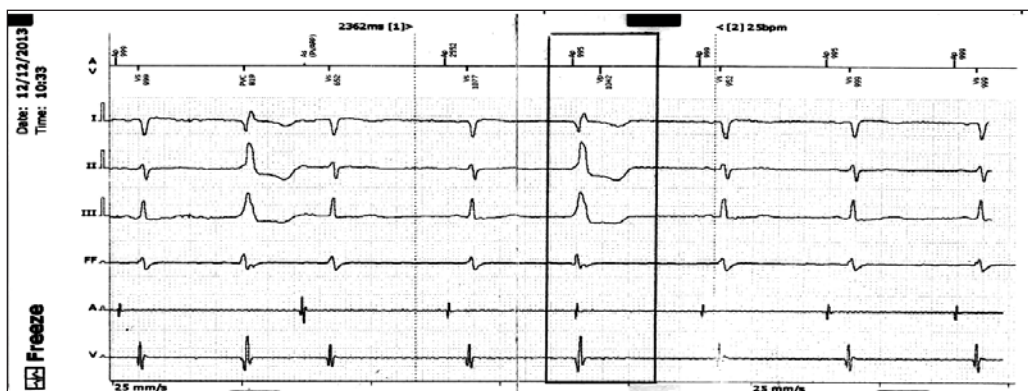


Figura 2: Intervalo atrioventricular longo e estimulação (Vp) pelo marcapasso definitivo em período vulnerável (acima da onda T).

Analisados em conjunto, encontramos pelo menos 5 fatores limitantes que influenciam o sucesso do intervalo atrioventricular estendido continuamente operacional (tanto estático como dinâmico) na minimização da estimulação do ventrículo direito: intervalo PR do paciente e desacoplamento atrioventricular e síndrome do marcapasso; probabilidade de dissincronia atrioventricular por aumento de frequência cardíaca (teste de condução atrioventricular); densidade de ectopias ventriculares e pró-arritmia por estimulação no período vulnerável do QRS; influência do tônus autonômico e/ou de fármacos agindo sobre o nó atrioventricular e suas propriedades eletrofisiológicas; e regras de temporização inerentes aos sistemas de dupla-câmara (marcapasso definitivo e, ainda mais estritas, em CDIs).

Modos de operação

Os resultados abaixo do esperado e os novos problemas “tecnológicos pró-arrítmicos” criados pelas estratégias anteriormente descritas renovaram os esforços na busca de novas formas de minimização da estimulação cardíaca artificial do ventrículo direito. Concebidos para buscar a condução atrioventricular intrínseca irrestrita aos ventrículos, surgiram os modos de programação com alternância entre a operação unicameral atrial (AAI-R) e a bicameral (DDD-R ou ADI-R), ou estimulação unicameral ventricular (VVI), conforme a integridade da condução atrioventricular. Virtualmente eliminam o intervalo atrioventricular programado, e operam delimitados pela atividade atrial (intrínseca ou indicada pelo sensor se ativado) e pela condução atrioventricular. Como, por exemplo, 2 eventos atriais (intrínsecos ou estimulados) sem detecção ventricular entre eles definem falha de condução atrioventricular, dentro da temporização normal programada permitem a possibilidade da ocorrência intermitente de bloqueio atrioventricular de 2º grau do tipo Wenckebach ou de episódios de bloqueio atrioventricular 2:1 ou até 3:2 durante um ciclo cardíaco (MVP®), antes de mudar automaticamente de AAI-R para DDD-R. O RYTHMIQ® diferencia-se pelo fato de que, na presença de bloqueio atrioventricular e/ou perda da sequência atrioventricular, o *backup* é realizado com estimulação VVI.

Esses modos de operação constituem uma excelente estratégia para minimizar a estimulação cardíaca artificial do ventrículo direito. Estudos patrocinados pelos fabricantes demonstram redução de %CEV de 81% para valores < 4%, de 74% para < 4%, e de 90% para 1,4% com o uso do MVP®, sem relato de efeitos adversos em nenhum dos casos⁵⁸⁻⁶⁰. A superioridade desses modos de

alternância automática, dependendo da presença da condução atrioventricular e de sua detecção, também foi demonstrada quando comparada aos algoritmos de histerese atrioventricular⁶¹.

Apesar de os bons resultados expressarem que, sem comprometer o suporte antibradicardia, efetivamente se reduz a ativação ventricular artificial para valores de %CEV mínimos, novamente surgem preocupações em relação aos aspectos clínicos. Alguns dos tipos de bloqueio atrioventricular permitidos por esses sofisticados modos de operação (dissociação atrioventricular, bloqueio atrioventricular de 2º grau do tipo Mobitz I, bloqueio atrioventricular 2:1 ou até 3:2) durante um ciclo, *per se*, quando sintomáticos, constituiriam, paradoxalmente, indicação de implante de marcapasso definitivo de dupla-câmara²⁸⁻³⁰. Assim, o benefício maior estaria restrito a pacientes com bloqueio atrioventricular de 1º grau e, provavelmente, bloqueio atrioventricular de 2º grau paroxístico pouco frequente.

Ainda, apesar da entusiasta promoção dos benefícios, quando testados em grandes populações os resultados tendem a ser, pelo menos, discutíveis⁵⁷. Um estudo, que incluiu 1.030 pacientes com bradicardia sinusal e indicação de CDI, buscou provar a equivalência do mecanismo MVP® comparado à programação VVI 40 bpm⁶². Essa pesquisa foi interrompida precocemente, pois naqueles pacientes com intervalo PR > 230 ms houve significativo aumento da mortalidade e de insuficiência cardíaca.

Dentro da operacionalidade normal desses modos, mais uma vez vale atentar ao potencial pró-arritmogênico e ao risco de desencadeamento de arritmias ventriculares graves (taquicardia ventricular/fibrilação ventricular). Há descrição^{63,64} de que a operação em AAI-R com intervalo atrioventricular irrestrito, na espera de condução intrínseca ilimitada, poderia gerar sequências de ciclos com padrão curto-longo-curto em resposta a períodos de bigeminismo ventricular ou após batimentos ventriculares de escape. Descreve-se, ainda, o risco de produção de arritmias por fisiologia de dupla via nodal (condução atrioventricular longa e ventriculoatrial curta), assim como o desencadeamento de ritmos de escape juncionais^{63,64} (Figura 3). Também existe o risco de comprometimento da detecção e discriminação de arritmias ventriculares pelos intervalos de cegamento cruzado atrioventricular mencionados.

Comentário Final

As diretrizes atuais^{28-30,65} recomendam evitar a estimulação do ventrículo direito principalmente

na presença de cardiopatia estrutural, mas também em pacientes com função sistólica preservada e que, a princípio, não a necessitam. Recomenda-se utilizar mecanismos que, através de fórmulas de busca de condução atrioventricular intrínseca, eliminam ou pelo menos reduzem ao mínimo a ativação ventricular artificial, principalmente se o cabo-eletrodo está em posição apical de ventrículo direito (comum na estimulação cardíaca artificial convencional e em quase 100% dos casos de CDI). Entretanto, é importante ressaltar que essas recomendações, majoritariamente, estão suportadas por níveis de evidência C (opinião de especialistas) e/ou foram baseadas em análises de estudos não desenhados para testar essa hipótese, o que as torna criticáveis e limita a força de correlação clínica.

É provável que em pacientes com substrato vulnerável (graus de cardiopatia preexistente) todos esses riscos sejam irrelevantes quando comparados aos benefícios da minimização da estimulação cardíaca artificial do ventrículo direito. Entretanto, para pacientes sem cardiopatia, não há evidência conclusiva, baseada em estudos prospectivos

ou não patrocinados por fabricantes de dispositivos, que suporte um método de programação específico do intervalo atrioventricular estendido até limites não fisiológicos para favorecer a estimulação ventricular mínima. A partir daí surgem questionamentos sobre quais grupos de pacientes obtêm o maior benefício desses algoritmos sofisticados e complexos. Esses mecanismos ignoram, muitas vezes, a coordenação sincrônica atrioventricular e não estão isentos de complicações secundárias e efeitos pró-arritmogênicos (Tabela 2), assim como não há publicações que registrem os efeitos a longo prazo, por exemplo na função sistólica do ventrículo esquerdo. O especialista deve, portanto, estimar de forma individualizada o melhor resultado entre esses dois pontos aparentemente opostos mas indubitavelmente complementares: o efeito positivo da sincronia atrioventricular vs. o impacto negativo da estimulação cardíaca artificial do ventrículo direito (principalmente apical) e suas potenciais consequências (despolarização antifisiológica, dissincronia e falha de bomba miocárdica). Até os dias de hoje não há evidências suficientes para responder a esse dilema.

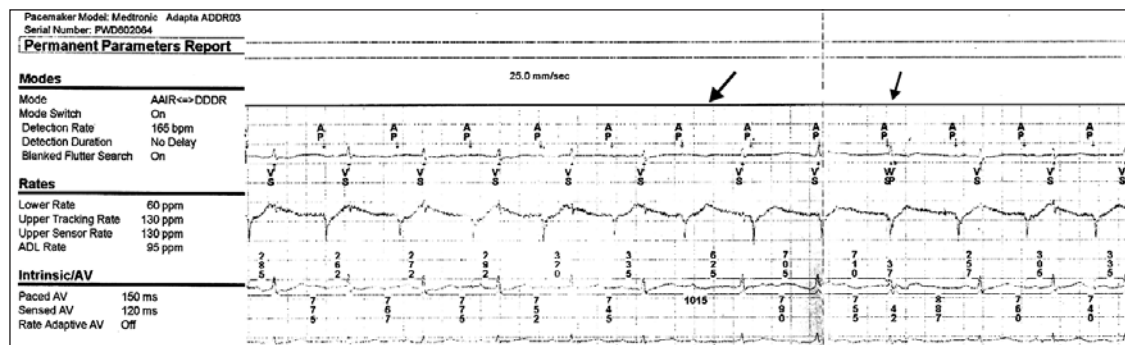


Figura 3: Dissociação atrioventricular e ritmo juncional no funcionamento do algoritmo MVP®.

Tabela 2: Dispositivos e modos de estimulação.

Marca passo e cardiodesfibrilador implantável	Cardiodesfibrilador implantável
Problemas de temporização com intervalos atrioventriculares longos em dispositivos de dupla-câmara: – Limitação da frequência cardíaca máxima de acompanhamento pelo sensor (R) – Problemas de detecção (arritmias ventriculares: fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia atrial) – Aumento do risco de taquicardia mediada pelo marca passo intermitente, portanto aumento da dose porcentual de estimulação ventricular – Risco de arritmia repetitiva não reentrante por dissincronia atrioventricular com sincronia ventriculoatrial – Risco de indução de taquicardia ventricular por estímulo em período vulnerável do QRS (onda T) – Pausas sintomáticas por bloqueio atrioventricular de grau avançado – Síndrome do marca passo	Problemas de: – Detecção de taquicardia ventricular/fibrilação ventricular por cegamento cruzado ventricular do estímulo atrial e pró-arritmia – Limitação do intervalo atrioventricular máximo programável (dependente do modelo e do fabricante)

Agradecimentos

A Raul Garillo e a Sergio de Freitas Siqueira, pelos importantes subsídios técnicos e pela colaboração na elaboração desta revisão.

Referências

1. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiological ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:282-8.
2. Pachón Mateos JC, Pachón Mateos EI, Pachón Mateos JC. Right ventricular apical pacing: the unwanted model of cardiac stimulation? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(7):789-99.
3. Sweeney MO, Prinzen FW. Ventricular pump function and pacing. *Physiological and Clinical Integration. Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:127-39.
4. Pachón Mateos JC, Pachón Mateos EI, Mattos Barreto RBl. Estimulação cardíaca na insuficiência cardíaca e resincronização. In: Pachón Mateos JC, ed. *Marca-passos, Desfibriladores e Resincronizadores Cardíacos: Noções Fundamentais para o Clínico*. São Paulo: Atheneu; 2014. p. 209-44.
5. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, Zannad F, Krasa HB, Burnett JC, et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA*. 2008;299:2656-66.
6. Olshansky B. Wide QRS, narrow QRS: what's the difference? *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:317-9.
7. Shukla HH, Hellkamp AS, James EA, Flaker GC, Lee KL, Sweeney MO, Lamas GA; Mode Selection Trial (MOST) Investigators. Heart failure hospitalization is more common in pacemaker patients with a prolonged paced QRS duration. *Heart Rhythm*. 2005;2(3):245-51.
8. Zhang Q, Fang F, Yip GW, Chan JY, Shang Q, Fung JW, et al. Difference in prevalence and pattern of mechanical dyssynchrony in left bundle branch block occurring in right ventricular apical pacing versus systolic heart failure. *Am Heart J*. 2008;156(5):989-95.
9. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al.; Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1854-62.
10. Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S, Møller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, et al.; DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:686-96.
11. Riahi S, Nielsen JC, Hjortshøj S, Thomsen PE, Højberg S, Møller M, et al.; DANPACE Investigators. Heart failure in patients with sick sinus syndrome treated with single lead atrial or dual-chamber pacing: no association with pacing mode or right ventricular pacing site. *Europace*. 2012;14:1475-82.
12. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al.; Dual Chamber and 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;288:3115-23.
13. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, Schuger C, Daubert C, McNitt S, et al. The clinical implications of cumulative ventricular pacing in the Multicenter Automatic Defibrillator Trial (MADIT II). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:359-65.
14. Sharma A, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, O'Neill GP, Rothbart S, Martins JB, et al. Percent of right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm*. 2005;2:830-4.
15. Olshansky B, Day JD, Lerew DR, Brown S, Stolen KQ; INTRINSIC RV Study Investigators. Eliminating right ventricular pacing may not be best for patients requiring implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2007;4:886-91.
16. Garillo R, Moreno Alvarez M. Marcapasos cardiacos. Estimulación desde el ventrículo derecho: Beneficios y perjuicios a la luz de la experiencia actual. *Revista Costarricense de Cardiología*. 2011; 13(1):19-22.
17. Kato M, Dote K, Sasaki S, Goto K, Takemoto H, Habara S, et al. Determination of the Optimal Atrioventricular Interval in Sick Sinus Syndrome During DDD Pacing. *PACE*. 2005; 28:892-7.
18. Janosik DL, Pearson AC, Buckingham TA, Labovitz AJ, Redd RM, Mrosek D. The hemodynamic benefit of differential atrioventricular delay intervals for sensed and paced atrial events during physiologic pacing. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14:499-507.
19. Syed FF, Hayes DL, Friedman PA, Asirvatham SJ. Hemodynamics of cardiac pacing: optimization and programming to enhance cardiac function. In: Hayes DL, Asirvatham SJ, Friedman PA, eds. *Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization: a Clinical Approach*. 3rd ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2013. p. 41-92.
20. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: Class I, II or III. *PACE*. 1996;19:747-51.
21. Sanagala T, Johnston SL, Groot GD, Rhine DK, Varma N. Left atrial mechanical responses to right ventricular pacing in heart failure patients: Implications for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:866-74.
22. Barold S, Ovsyshcher E. Pacemaker-induced mitral regurgitation [editorial]. *PACE*. 2005;28:357-60.
23. Stambler BS. Left atrial mechanical function and right ventricular apical pacing: making the connections between the atrium and ventricle clearer. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:875-7.
24. Barold SS, Herweg B. Conventional and biventricular pacing in patients with first-degree atrioventricular block. *Europace*. 2012;14:1414-9.
25. Carroz P, Delay D, Girod G. Pseudo-pacemaker syndrome in a young woman with first-degree atrio-ventricular block. *Europace*. 2010;12:594-6.
26. Hochleitner M, Hörtnagl H, Hörtnagl H, Fridrich L, Gschnitzer F. Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;70:1320-5.
27. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1992;340:1308-12.
28. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-329.
29. Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, Swerdlow CD, Olshansky B, Al-Khatib SM, et al. HRS/ACCF Expert Con-

- sensus Statement on Pacemaker Device and Mode Selection. *Heart Rhythm*. 2012;9:1344-65.
30. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for Electronic Cardiac Implantable Devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-e238.
31. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Tang AS, Johnson J, Belk P, Sheldon T. Severe atrioventricular decoupling, uncoupling, and ventriculoatrial coupling during enhanced atrial pacing: incidence, mechanisms, and implications for minimizing right ventricular pacing in ICD patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:1175-80.
32. Israel CW. Non-CRT pacing in the failing heart: limiting ventricular pacing and searching for alternate pacing sites. In: Ellenbogen KS, Auricchio A. *Pacing to Support the Failing Heart*. Hoboken, USA: John Wiley & Sons; 2009. p. 248-83.
33. Sweeney MO. Algorithms for minimizing right ventricular pacing. In: Al-Ahmad AA, Ellenbogen KA, Natale A, Wang PJ, editors. *Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillators. An Expert's Manual*. Minneapolis, USA: Cardio-text Publishing; 2010. p. 79-115.
34. Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Clinical and electrophysiologic course of sinus node disease: five years follow-up study. *Am Heart J*. 1985;109:513-22.
35. Santini M, Ricci R. Is AAI or AAIR still a viable mode of pacing? *PACE*. 2001;24:276-81.
36. Santini M, Alexidou G, Ansalone G, Cacciato G, Cini R, Turitto G. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol*. 1990;65:729-35.
37. Sutton R, Kenny R. The natural history of sick sinus syndrome. *PACE*. 1986;9:1110-4.
38. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA, et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing. *Circulation*. 2006;114:11-7.
39. Haywood GA, Ward J, Ward DE, Camm AJ. Atrioventricular Wenckebach point and progression to atrioventricular block in sinoatrial disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1990;13:2054-8.
40. Andersen HR, Nielsen JC, Bloch Thomsen PE, Thuesen L, Vesterlund T, Pedersen AK, et al. Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation*. 1998;98:1315-21.
41. Hayes DL, Furman S. Stability of AV conduction in sick sinus syndrome patients with implanted atrial pacemakers. *Am Heart J*. 1984;107:644-7.
42. 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;20:633-9.
43. Padeletti L, Pontecorvoli G, Michelucci A, Mong HG. AAIR or DDDR pacing for sick sinus syndrome: the physiologic conundrum. *Europace*. 2012;14:781-2.
44. Nielsen JC, Thomsen PEB, Højberg S, Møller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, et al.; DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32(6):686-96.
45. Hatano K, Kato R, Hayashi H, Noda S, Sotobata I, Murase M. Usefulness of rate responsive atrial pacing in patients with sick sinus syndrome. *PACE*. 1989;12:16-24.
46. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):614-23.
47. Wilkoff BL. The dual chamber and VVI implantable defibrillator trial (DAVID) II. Presented at the late breaking trials session, *Heart Rhythm* 2007, San Francisco, May 10th, 2007.
48. Higgins SL, Williams SK, Pak JP, Meyer DB. Indications for implantation of a dual-chamber pacemaker combined with an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol*. 1998;81:1360-2.
49. Best PJ, Hayes DL, Stanton MS. The potential usage of dual-chamber pacing in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22:79-85.
50. Pinski SL, Trohman RG. Permanent pacing via implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1667-82.
51. Barsheshet A, Moss AJ, McNitt S, Jons C, Glikson M, Klein HU, et al.; MADIT-II Executive Committee. Long-term implications of cumulative right ventricular pacing among patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2011;8:212-8.
52. Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Thuesen L, Andersen HR. Programming a long AV delay does not prevent ventricular stimulation in patients with SSS and intact AV conduction [abstract]. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:1574.
53. Barold SS, Levine PA. Pacemaker repetitive non-reentrant ventriculoatrial synchronous rhythm. A review. *J Interv Card Electrophysiol*. 2001;5:45-58.
54. Sweeney MO. Novel cause of spurious mode switching in dual-chamber pacemakers: atrioventricular desynchronization arrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:616-9.
55. Melzer C, Sowelam S, Sheldon TJ, Bondke HJ, Baumann G, Combs B, et al. Reduction of right ventricular pacing in patients with sinus node dysfunction using an enhanced search AV algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:521-7.
56. Deering TE, Wilensky M, Tondato F, Dan D, Tyler J. Auto intrinsic conduction search algorithm: a prospective analysis [abstract]. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:1080.
57. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, et al.; Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction (SAVE PACE) Trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1000-8.
58. Sweeney MO, Shea JB, Fox, Adler S, Nelson L, Mullen TJ, et al. Randomized pilot study of a new atrial-based minimal ventricular pacing mode in dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2004;1:160-7.
59. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Casavant D, Betzold R, Sheldon T, Tang F, et al.; The Marquis MVP Download Investigators. Multicenter, prospective, randomized safety and efficacy study of a new atrial-based managed ventricular pacing mode (MVP) in dual chamber ICDs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:811-7.
60. Gillis AM, Purerfellner H, Israel CW, Sunthorn H, Kacet S, Anelli-Monti M, et al.; on behalf of the Medtronic E-rhythm Clinical Study Investigators. Reducing unnecessary

right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:697-705.

61. Pürerfellner H, Brandt J, Israel C, Sheldon T, Johnson J, Tscheliessnigg K, et al. Comparison of two strategies to reduce ventricular pacing in pacemaker patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:167-76

62. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Tang ASL, Whellan D, Mortensen PT, Gibaldi F, et al.; Managed Ventricular Pacing Versus VVI 40 Pacing Trial Investigators. Atrial pacing or ventricular backup-only pacing in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm.* 2010;7:1552-60.

63. Sweeney MO, Ruetz LL, Belk P, Mullen TJ, Johnson JW,

Sheldon T. Bradycardia pacing-induced short-long-short sequences at the onset of ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:614-22.

64. Van Mechelen R, Schoonderwoerd R. Risk of managed ventricular pacing in a patient with heart block. *Heart Rhythm.* 2006;3:1384-5.

65. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes M, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(14):1297-313.