

# Estimulação hissiana: o que sabemos até o momento?

## His-bundle pacing: what do we know so far?

Raoni de Castro Galvão, Carlos Eduardo Duarte, José Tarcísio Medeiros de Vasconcelos, Silas dos Santos Galvão Filho

C.A.R.E. – Centro Avançado de Ritmologia e Eletrofisiologia, São Paulo, SP, Brasil.

### RESUMO

A estimulação artificial do feixe de His garante uma despolarização harmônica e sincronizada de ambos os ventrículos e já vem sendo estudada há mais de 50 anos. O aproveitamento e o desenvolvimento de ferramentas e cabos-eletrodos colaboraram para impulsionar o implante de marcapassos com estimulação hissiana de maneira rotineira em humanos, principalmente nos últimos 15 anos. Segundo as evidências atuais, essa modalidade de estimulação é promissora como alternativa à estimulação ventricular direita monossítica tradicional pela redução potencial dos prejuízos induzidos pela estimulação artificial, tais como queda da fração de ejeção, internações hospitalares por insuficiência cardíaca e até morte. O uso do marcapasso com estimulação hissiana também já foi descrito como alternativa para pacientes com indicação de terapia de ressincronização cardíaca, com resultados animadores. O limiar de comando mais elevado, as potenciais inibições ou perdas de captura ventricular por *oversensing* (*far-field* atrial), e os possíveis deslocamentos do cabo-eletrodo pela movimentação do folheto septal da valva mitral são problemas a serem considerados antes do implante de marcapasso com estimulação hissiana. Ensaios clínicos com grande número de participantes e alto poder estatístico ainda são necessários para a melhor compreensão dos benefícios da estimulação hissiana a médio e longo prazos, comparativamente à estimulação tradicional do ventrículo direito e às terapias de ressincronização cardíaca.

**DESCRIPTORIOS:** Marcapasso Artificial; Fascículo Atrioventricular; Dispositivos de Terapia de Ressincronização Cardíaca.

### ABSTRACT

His-bundle pacing provides a harmonic and synchronized depolarization of both ventricles. It has been studied for more than 50 years. The development of new tools and leads has helped improve the implantation of pacemakers with His-bundle pacing routinely, especially in the last 15 years. According to current evidences, this modality of pacing is a promising alternative to traditional single-site right ventricular pacing for a potential reduction of artificial pacing-induced damages, such as ejection fraction decrease, hospital admission due to heart failure and even death. The use of His-bundle pacing has also been described as an alternative to cardiac resynchronization therapy with encouraging results. Higher command threshold, inappropriate inhibitions or oversensing ventricular loss of capture (atrial far-field) and potential lead displacements by septal leaflet motion of the mitral valve must be considered before implantation of a His-bundle pacemaker. Large randomized clinical trials with high statistical power are still needed for a better understanding of the benefits of His-bundle pacing at medium and long-term in comparison to traditional right ventricle pacing and cardiac resynchronization therapies.

**KEYWORDS:** Pacemaker, Artificial; Bundle of His; Cardiac Resynchronization Therapy Devices.

### INTRODUÇÃO

Passados mais de 60 anos desde o início do uso de implantes de marcapassos cardíacos, diversos estudos já demonstraram o potencial prejuízo da estimulação ventricular monossítica a longo prazo. A dissincronia resultante dessa estimulação pode levar a aumento de dimensões intracavitárias, reduções da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e consequente insuficiência cardíaca<sup>1,2</sup>. A busca por uma estimulação artificial homogênea, aproveitando o sistema excitocondutor cardíaco através da estimulação hissiana, já é conhecida há muito tempo<sup>3,4</sup>, contudo dificuldades técnicas e o pouco material específico para auxílio de fixação do cabo-eletrodo nessa região desencorajaram muitos cirurgiões a praticar esse modo de estimulação. A adaptação de produtos e materiais para o

implante de cabos-eletrodos no feixe de His vem novamente despertando o interesse de muitos estimulistas a buscar a estimulação hissiana, sobretudo nos últimos 15 anos<sup>4-10</sup>.

Este trabalho tem como objetivo revisar conceitos e dissertar sobre as mais importantes e atuais evidências a respeito da estimulação hissiana.

### MÉTODOS

Foi realizada a revisão bibliográfica de diversas publicações de artigos científicos relevantes relacionados à estimulação hissiana. Foram utilizadas buscas na base de dados PubMed através dos descritores relacionados ao tema: *His-bundle pacing*; *cardiac resynchronization therapy*; *right ventricular pacing*; *heart failure*.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Anatomia

As primeiras descrições da estrutura do feixe de His apontam para o final do século XIX, quando o pesquisador suíço Wilhelm His Jr. descreveu essa estrutura como responsável pela transmissão dos impulsos elétricos dos átrios para os ventrículos, observações essas confirmadas pelo patologista japonês Sunao Tawara, que, adicionalmente, descreveu o nó atrioventricular (AV)<sup>11</sup>. Dessa região parte o tronco do feixe de His como uma continuação anatômica, conduzindo os impulsos elétricos provenientes do nó AV para ambos os ventrículos através de seus ramos direito e esquerdo. A porção inicial do feixe de His parte em direção inferior e para a esquerda do nó AV, pela margem inferior do septo interventricular membranoso. Na crista do septo muscular o feixe se divide em seus ramos esquerdo e direito.

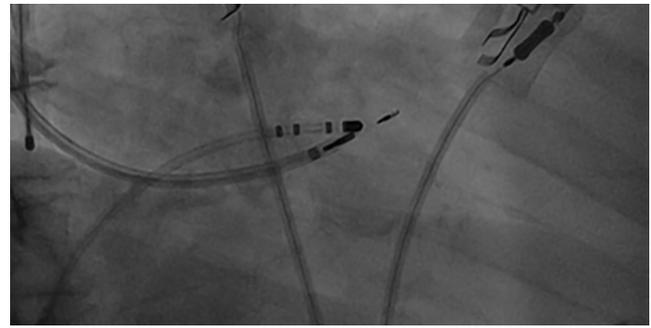
Pode-se resumir o tronco do feixe de His como um grosso cabo preenchido por diversos feixes isolados<sup>12</sup>. Diferentemente do nó AV, o feixe de His é uma zona de condução de impulsos elétricos sem propriedades decrementais<sup>13</sup>.

### Técnica de implante

Inicialmente trabalhosa em vista da utilização de cabos-eletrodos padrão, a estimulação hissiana tornou-se mais fácil com o desenvolvimento de bainhas (C315-HIS® e C304 SelectSite® – Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos) e cabos-eletrodos (SelectSecure 3830® – Medtronic) mais adaptados ao implante<sup>10</sup>. Algumas técnicas recomendam o uso de um cateter de eletrofisiologia quadripolar ou decapolar para localização e registro dos potenciais intracavitários do feixe de His. Com a localização determinada pelo cateter de eletrofisiologia, introduz-se a bainha específica para feixe de His, posicionando-a próxima ao cateter de eletrofisiologia. Por dentro da bainha, insere-se o cabo-eletrodo, fixando-o através de giros horários, já que esse cabo-eletrodo possui o *screw* exposto, seguindo pela medida do potencial intracavitário, impedância e limiares de comando<sup>14,15</sup> (Figuras 1 e 2).

Neste momento é importante esclarecer dois conceitos distintos: a estimulação hissiana seletiva e a estimulação hissiana não seletiva.

A estimulação hissiana seletiva consiste na despolarização ventricular gerada exclusivamente pelo sistema excitocondutor,



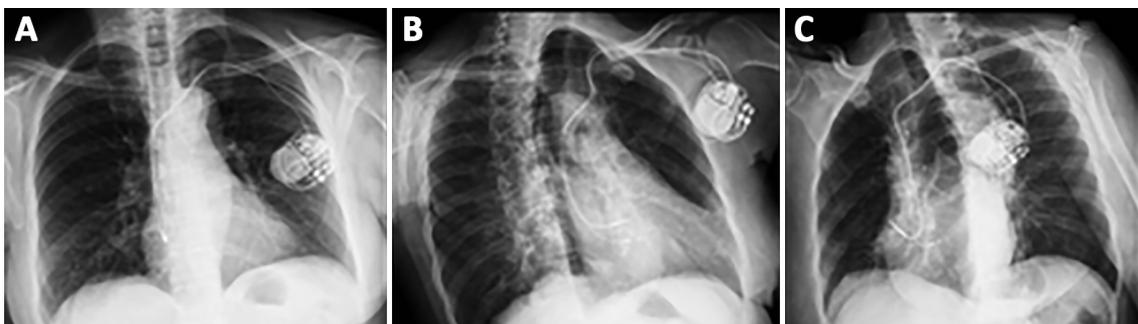
**Figura 1:** Detalhe durante procedimento de implante de marcapasso de His com cateter de eletrofisiologia quadripolar posicionado em região de tronco de feixe de His, marcando região para implante de cabo-eletrodo de His através de bainha adequada. (Imagem de arquivo pessoal.)

por meio da estimulação do feixe de His. É necessário que se estabeleçam as seguintes condições<sup>16</sup> (Figura 3):

- o intervalo S-QRS deverá ser igual ao intervalo H-QRS nativo (exceção feita aos pacientes com doença prévia do sistema de condução excitocondutor);
- o eletrograma de despolarização ventricular deve estar desconectado do artefato de estimulação;
- a morfologia do QRS estimulado deve ser igual à morfologia do QRS nativo (exceção feita aos pacientes com bloqueio de ramo prévio, em que pode haver um QRS estimulado mais estreito que o QRS original, em decorrência da correção do distúrbio de condução pelo estímulo abaixo da zona de bloqueio);
- geralmente há apenas um limiar de comando existente (limiar de captura de His), podendo haver dois limiares de condução distintos naqueles pacientes com doença prévia do sistema de condução (um para a estimulação com a correção do bloqueio de ramo e outro para a estimulação sem correção do bloqueio prévio);
- energias elevadas podem alargar o QRS em virtude de captura ventricular.

Por outro lado, a estimulação hissiana não seletiva consiste na captura tanto do feixe de His como da massa ventricular<sup>16</sup> (Figura 4):

- intervalo S-QRS geralmente é zero e não há linha isoeletrica entre a espícula e o QRS, dada a presença da 'pseudo' onda delta pela estimulação miocárdica peri-hissiana;



**Figura 2:** Radiografia de tórax de paciente submetido a implante de marcapasso de His: em A, incidência pósterio-anterior; em B, incidência oblíqua anterior direita 30 graus; em C, incidência oblíqua anterior esquerda 30 graus. (Imagens de arquivo pessoal.)

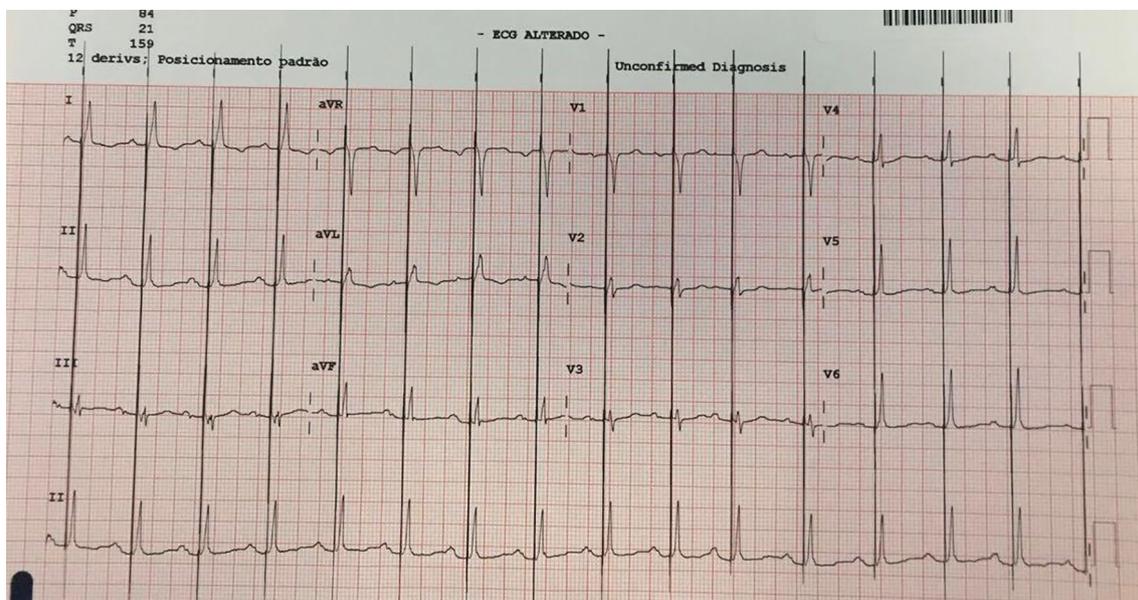


Figura 3: Eletrocardiograma de 12 derivações com estimulação hissiana seletiva. (Imagem de arquivo pessoal.)

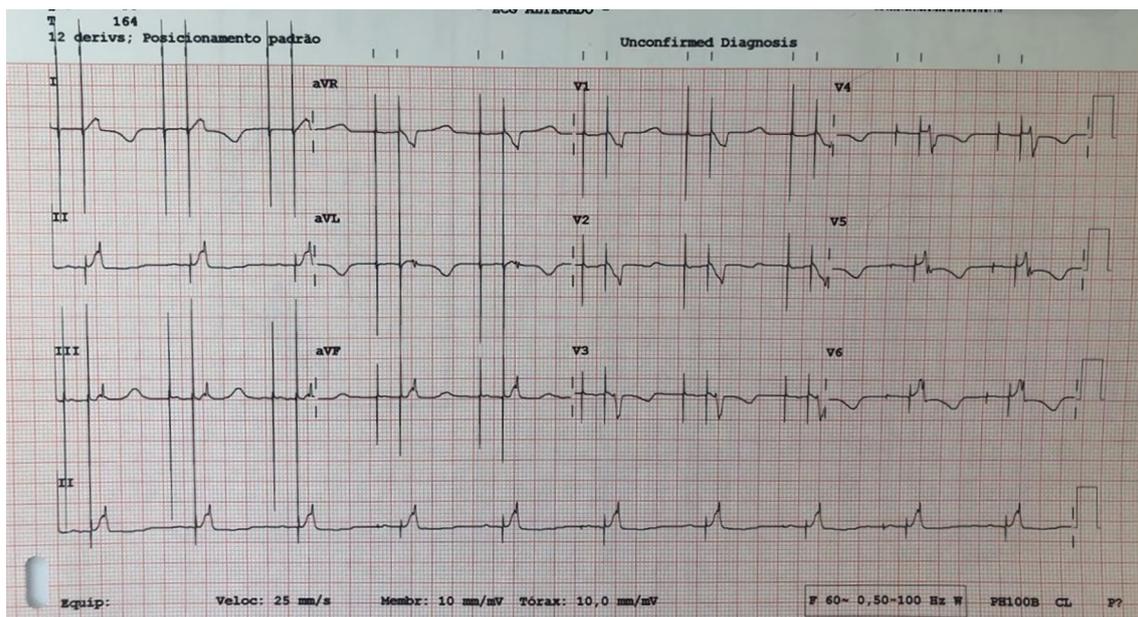


Figura 4: Eletrocardiograma de 12 derivações com estimulação hissiana não seletiva. (Imagem de arquivo pessoal.)

- eletrograma ventricular encontra-se fundido ao artefato de estimulação;
- duração do QRS geralmente é maior em relação ao QRS nativo, no entanto o eixo de ativação do QRS estimulado tende a ser igual ao nativo (exceção feita aos pacientes com bloqueio de ramo prévio, que podem ter estreitamento do QRS pela correção do distúrbio);
- é comum a presença de dois limiares de comando distintos, um do His e outro do ventrículo direito (VD), e a diferença entre ambos os limiares tende a ser pequena; naqueles pacientes com bloqueio de ramo prévio, é possível a existência de três limiares de comando distintos, um do His com QRS estreito pela correção do bloqueio de ramo, outro do VD e um

terceiro também do His, porém com manutenção do bloqueio de ramo prévio.

### Uso rotineiro do marcapasso de His em humanos

As primeiras publicações sobre o uso da estimulação hissiana em grande escala em humanos datam do início dos anos 2000, principalmente em portadores de fibrilação atrial e cardiomiopatia dilatada submetidos a ablação do nó AV<sup>4,17,18</sup>. Algumas séries de casos apresentaram melhora da FEVE com o marcapasso de His (MPH) durante o acompanhamento<sup>17-19</sup>. Um estudo randomizado comparando estimulação hissiana não seletiva e estimulação tradicional de VD apresentou melhora da dissincronia interventricular, da qualidade de vida, da classe funcional da New York Heart Association (NYHA), da regurgitação mitral e tricúspide, e da capacidade no teste de

caminhada de 6 minutos em favor do grupo sob estimulação hissiana<sup>20</sup>.

Os benefícios do MPH não são apenas descritos naqueles pacientes submetidos a ablação do nó AV. Diversas publicações dos últimos 12 anos já descrevem os benefícios do MPH em pacientes com bloqueio AV (BAV), mesmo aqueles infranodais. Barba-Pichardo et al.<sup>21</sup>, em 2010, em uma análise prospectiva, obtiveram sucesso no implante de MPH em 68% dos pacientes com BAV nodal e em 57% dos pacientes com BAV infranodal. Mais recentemente, Vijayaraman et al.<sup>22</sup>, em uma análise de 100 pacientes submetidos a implante de MPH, encontraram sucesso na estimulação hissiana em 84% desses pacientes, sendo 93% no grupo com BAV nodal e 76% no grupo com BAV infranodal, e apenas 5% de casos com necessidade de reintervenção após altos limiares de comando. Kromborg et al.<sup>23</sup>, em um estudo randomizado com *crossover* entre MPH e estimulação de VD tradicional, obtiveram sucesso em 84% dos implantes de MPH (11% seletivos e 74% não seletivos), e no acompanhamento de 12 meses foi observado incremento da FEVE a favor do grupo com estimulação hissiana (55% vs. 50%), embora o estudo não tenha conseguido demonstrar alterações significativas na qualidade de vida, no teste de caminhada de 6 minutos, e na classe funcional.

Embora haja diferenças na condução do impulso elétrico e na forma de despolarização ventricular após a estimulação, as mais recentes publicações na literatura não demonstraram diferenças hemodinâmicas significativas entre as estimulações hissianas seletiva e não seletiva em relação à dissincronia intra e interventricular e ao índice de desempenho miocárdico<sup>16,24,25</sup>.

Apesar de alguns autores descreverem altas taxas de sucesso do implante de MPH em pacientes com BAV nodal e infranodal, é preferível, nesses casos, por segurança, uma estimulação hissiana não seletiva, já que uma pequena massa muscular ventricular também é estimulada e garantiria a contração ventricular no caso de perda de captura hissiana<sup>16</sup>.

### Benefícios a longo prazo

Os estudos envolvendo benefícios a médio e longo prazos do MPH em comparação à estimulação tradicional do VD ainda são escassos<sup>16</sup>. Contudo, recentemente, Vijayaraman et al.<sup>26</sup> reportaram benefícios da estimulação hissiana em reduzir o desfecho primário combinado (hospitalização por insuficiência cardíaca e morte) em pacientes com porcentual de estimulação ventricular > 40% em relação aos pacientes com estimulação de VD tradicional durante um acompanhamento de 5 anos. Observou-se, ainda, que os pacientes com MPH apresentaram menos cardiopatia induzida pela estimulação ventricular (2% vs. 4%;  $P = 0,004$ ), e, ao contrário do grupo com estimulação de VD tradicional, mantiveram inalterada a FEVE<sup>26</sup>. Abdelrahman et al.<sup>27</sup>, recentemente, publicaram um estudo de coorte observacional comparando 332 pacientes submetidos a implante de MPH e 433 pacientes com estimulação de VD, em que os pacientes com estimulação hissiana tiveram redução do desfecho primário (morte, internação por insuficiência cardíaca e *upgrade* para ressinchronizador) em relação ao outro grupo durante acompanhamento de até 4 anos (25% vs. 36%;  $P = 0,02$ ), principalmente nos pacientes com taxa de estimulação ventricular > 20%.

### MPH e terapia de ressinchronização cardíaca

A utilização de terapia de ressinchronização cardíaca (TRC) já é consagrada e difundida para tratamento de pacientes com cardiomiopatias que cursem com queda da FEVE e apresentem alargamento de QRS, sobretudo naqueles com bloqueio de ramo esquerdo e QRS > 150 ms, com classe funcional II, III ou IV da NYHA<sup>28-30</sup>. Por outro lado, mesmo com o desenvolvimento de novos cabos-eletrodos para estimulação do ventrículo esquerdo (VE), novas bainhas para facilitar o acesso a veias-alvo marginais para implante desses cabos-eletrodos e novas técnicas para estimulação endocárdica do VE, ainda existe uma parcela de aproximadamente 30% dos pacientes não respondedores à TRC<sup>29</sup>.

Descrições de correção do bloqueio de ramo esquerdo por estimulação hissiana já existem há pelo menos 40 anos<sup>5</sup>, contudo a utilização corriqueira do MPH em humanos só se tornou usual mais de 30 anos após as primeiras descrições. Atualmente já estão disponíveis algumas publicações demonstrando os benefícios da estimulação hissiana na população com indicação de implante de ressinchronizador. Barba-Pichardo et al.<sup>31</sup> descreveram, inicialmente, a estimulação hissiana em pacientes sem sucesso com o implante de ressinchronizador. Lustgarten et al.<sup>32</sup> realizaram um estudo prospectivo com *crossover* após 6 meses entre pacientes submetidos a implante de ressinchronizador comparativamente à estimulação hissiana e à estimulação tradicional de VE. Ao final de 12 meses de acompanhamento, houve benefícios similares entre os grupos quanto a classe funcional da NYHA, qualidade de vida e teste de caminhada de 6 minutos, e aumento da FEVE<sup>32</sup>. Ajijola et al.<sup>33</sup> descreveram uma série de casos com pacientes com indicação de TRC, porém primariamente submetidos a MPH. Após 76% de sucesso no implante da estimulação hissiana, houve estreitamento do QRS, melhora da classe funcional da NYHA e aumento da FEVE<sup>33</sup>. Mais recentemente, Sharma et al.<sup>34</sup>, em uma metanálise de série de casos retrospectivos, avaliaram não apenas casos inicialmente elegíveis para TRC, porém submetidos na sequência a implante de MPH por insucesso no implante de TRC, mas, também, pacientes com implante inicial de MPH mesmo elegíveis para TRC. O acompanhamento de 14 meses demonstrou alta taxa de sucesso nos implantes de MPH, mesmo naqueles com bloqueio de ramo. Houve melhora significativa tanto da classe funcional da NYHA como da FEVE, além de estreitamento do QRS em todos os pacientes com sucesso do implante da estimulação hissiana<sup>34</sup>.

Embora sejam animadores ao demonstrarem a estimulação hissiana como uma alternativa à TRC, é preciso lembrar que esses estudos iniciais, em sua maioria, compreendem série de casos ou ensaios clínicos com pequena quantidade de pacientes. Estudos randomizados, de maior impacto e com maior poder estatístico ainda serão necessários para melhor esclarecimento de qual é o paciente ideal para indicar o MPH<sup>16</sup>.

### Problemas e desafios

O maior limiar de comando para uma estimulação hissiana já é conhecido e deve-se muito à característica anatômica da região, próxima ao esqueleto e corpo fibroso central do coração, com pouca quantidade de tecido muscular nesse local. Soma-se a possibilidade de o feixe de His estar mais profundo

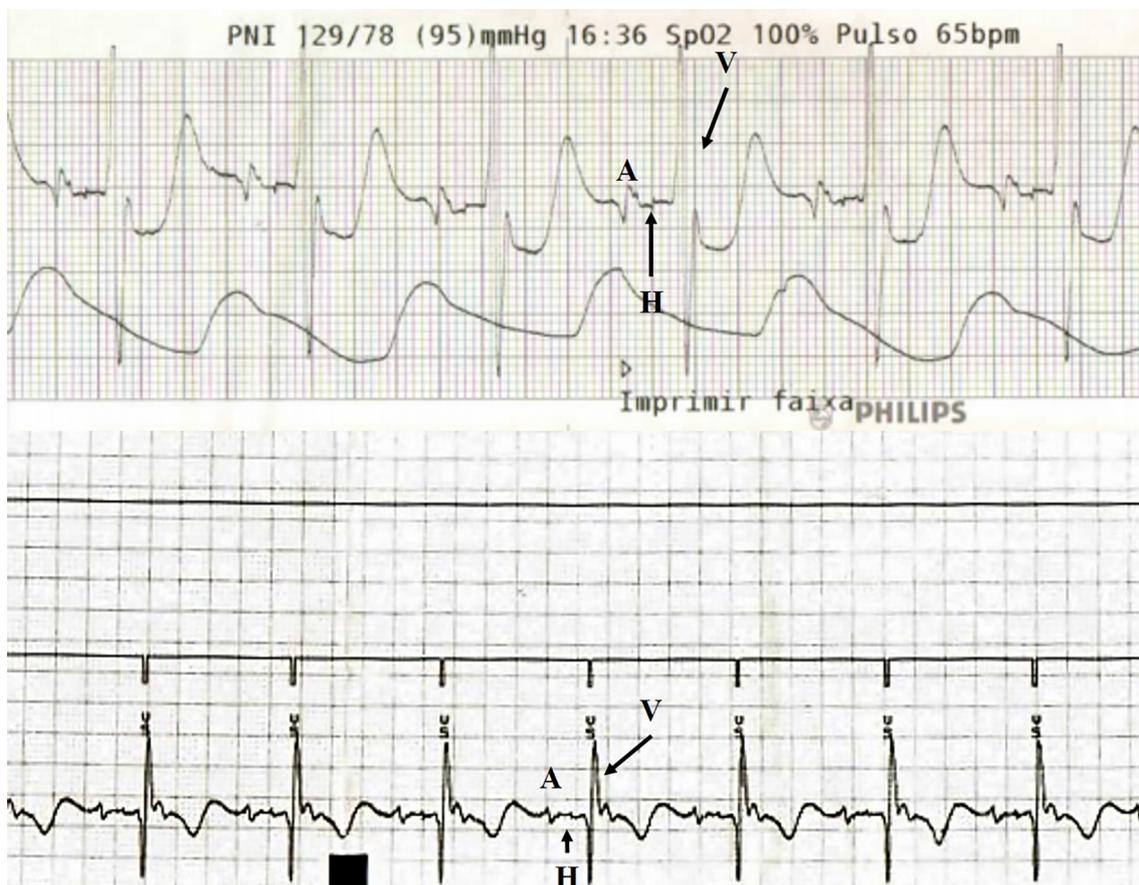
em relação ao local em que o *screw* do cabo-eletrodo para estímulo do His foi introduzido. Diante dessas peculiaridades, um limiar de comando mais alto é aceito para essa região. Há publicações em que se toleram valores de limiar de comando próximos a 2 V/1 ms no momento do implante, desde que haja limiares menores para estimulação hisiana não seletiva e/ou que o paciente não apresente grave distúrbio de condução infra-hissiana ou dependência da estimulação ventricular<sup>16</sup>. É costume de alguns cirurgiões implantar um cabo-eletrodo em posição tradicional de VD por segurança em caso de perdas de comando com o MPH. É possível ocorrer aumento do limiar de comando no acompanhamento pós-operatório, geralmente relacionado à má fixação do cabo-eletrodo no intraoperatório<sup>26</sup>.

O movimento do folheto septal da valva tricúspide também é outro fator complicador, já que pode gerar deslocamentos do cabo-eletrodo de His e comprometer a estimulação ventricular<sup>16,26</sup>. Em nossa experiência, foi necessária a reabordagem de um paciente com episódios pré-síncopais no pós-operatório em decorrência de perda de comando ventricular intermitente por movimento do folheto da valva mitral.

Por ser uma modalidade de estimulação cardíaca de recente difusão, estudos a respeito da extração desses cabos-eletrodos para a estimulação hisiana (SelectSecure 3830®) ainda são muito escassos<sup>16</sup>. Vijayaraman et al.<sup>35</sup> reportaram, recentemente, que 21 de 22 cabos-eletrodos de His foram removidos sem

nenhum prejuízo à condução AV e novos cabos-eletrodos de His foram reimplantados com sucesso em 10 de 13 pacientes. Em nossa experiência, uma reabordagem com necessidade de explante do cabo-eletrodo não foi possível sem a utilização de material especial, a despeito do recente implante.

A elevada energia necessária para a estimulação hisiana pode contribuir para o maior consumo e, conseqüentemente, para reabordagens mais precoces para troca de gerador do MPH. No entanto, não há, até o momento, evidências de que esses pacientes com MPH necessitem de troca com maior brevidade em relação àqueles com estimulação tradicional de VD<sup>26,27,36</sup>. Contudo, é importante frisar que as publicações disponíveis não foram dirigidas para avaliar esse desfecho como principal, tampouco dispõem de quantidade de pacientes e tempo de acompanhamento necessários para encontrar significância estatística na necessidade de trocas de gerador mais frequentes nos pacientes com MPH<sup>16</sup>. Para otimização do consumo de bateria, é recomendado, durante o acompanhamento, manter a energia de saída do cabo-eletrodo de His 1 V acima do limiar de comando, diferentemente do dobro do limiar de comando recomendado na estimulação tradicional de VD<sup>16</sup>. É importante salientar que até três diferentes limiares de comando são possíveis de se obter na estimulação hisiana: o limiar de comando do His propriamente dito, o limiar de comando de captura de massa ventricular direita (geralmente abaixo do limiar



**Figura 5:** Eletrograma intracavitário de cabo-eletrodo posicionado no tronco do feixe de His. Notam-se os eletrogramas atriais (A), de His (H) e o ventricular (V). Percebe-se, ainda, a corrente de lesão após o sinal de His com supradesnivelamento do segmento HV. (Imagem de arquivo pessoal.)

de comando de His) e, eventualmente, o limiar de comando para correção de possíveis bloqueios de ramo, quando há. A correta determinação desses limiares de comando distintos somada a uma programação adequada da energia de saída no MPH são fundamentais durante o acompanhamento<sup>16</sup>.

A depender do local do implante do cabo-eletrodo de His, o eletrograma intracavitário pode apresentar sinais de His, atrial e ventricular, sendo um plano subvalvar com menor eletrograma atrial e maior ventricular, e o contrário em um plano acima da valva tricúspide (Figura 5). Espera-se uma amplitude de sinal ventricular menor em relação ao posicionamento tradicional em VD, sendo toleráveis valores entre 1 mV e 2 mV. A programação dos valores de sensibilidade no marcapasso torna-se fundamental para evitar complicações, como possíveis inibições do cabo-eletrodo de His decorrentes de *oversensing* por *far-field* atrial. A programação da sensibilidade em unipolar (ponta-carcaça) é mais recomendada em relação à bipolar<sup>16</sup>.

## DISCUSSÃO

A estimulação hissiana proporciona uma despolarização ventricular fisiológica e sincronizada. O aperfeiçoamento e o desenvolvimento de novas ferramentas e cabos-eletrodos facilitaram a execução do procedimento e colaboraram para a difusão dessa modalidade de estimulação entre estimulistas nos últimos 15 anos. As mais recentes publicações na área apontam a estimulação hissiana como promissora, sendo uma alternativa viável à estimulação ventricular direita tradicional, com menor deterioração da função ventricular, menos internações por insuficiência cardíaca e menor mortalidade. A utilização do MPH em pacientes elegíveis para a TRC também já foi descrita e os estudos mais relevantes demonstram a estimulação hissiana, nesses casos, como uma alternativa viável naqueles pacientes que, por algum motivo, não tiveram sucesso na ressincronização. É preciso reconhecer, contudo, que o MPH apresenta peculiaridades, tanto durante o implante como no acompanhamento pós-operatório, que não são habituais naqueles que apresentam a estimulação tradicional, tais como menor amplitude da onda R, maior limiar de comando e possível maior necessidade de reabordagens cirúrgicas para revisão do cabo-eletrodo ou para troca mais precoce do gerador de pulsos. Questões como a necessidade de se manter um cabo-eletrodo em VD para *back-up* em casos de eventuais falhas, deslocamentos de cabo-eletrodo ou inibições inapropriadas ao estímulo ventricular do cabo-eletrodo de His permanecem sem resposta. A indicação do MPH em pacientes que apresentam BAVs infra-hissianos ou, ainda, possíveis complicações na condução do impulso elétrico pelo feixe de His após eventual extração desse cabo-eletrodo também precisam ser esclarecidas.

## CONCLUSÃO

As evidências, até o momento, baseiam-se, principalmente, em estudos observacionais com acompanhamento limitado. Ensaio clínico randomizados, com grande número de pacientes incluídos e maior poder estatístico ainda são necessários para melhor esclarecimento dos reais benefícios acerca do MPH, para definição da melhor indicação e das potenciais complicações no pós-operatório.

## REFERÊNCIAS

1. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, 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(24):3115-23. DOI: 10.1001/jama.288.24.3115.
2. Vijayaraman P, Bordachar P, Ellenbogen KA. The Continued Search for Physiological Pacing: Where Are We Now? *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(25):3099-114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.005>.
3. Scherlag BJ, Kosowsky BD, Damato AN. A technique for ventricular pacing from the His bundle of the intact heart. *J Appl Physiol*. 1967;22(3):584-7.
4. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation*. 2000;101(8):869-77.
5. Occhetta E, Bortnik M, Marino P. Permanent parahisian pacing. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2007;7(2):110-25.
6. Barba-Pichardo R, Moríña-Vázquez P, Venegas-Gamero J, Maroto-Monserrat F, Cid-Cumplido M, Herrera-Carranza M. Permanent His-bundle pacing in patients with infra-Hisian atrioventricular block. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(6):553-8. DOI: 10.1016/S1885-5857(07)60006-1.
7. Kronborg MB, Mortensen PT, Gerdes JC, Jensen HK, Nielsen JC. His and para-His pacing in AV block: feasibility and electrocardiographic findings. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;31(3):255-62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10840-011-9565-1>.
8. Zanon F, Bacchiaga E, Rampin L, et al. Direct His bundle pacing preserves coronary perfusion compared with right ventricular apical pacing: a prospective, cross-over mid-term study. *Europace*. 2008;10(5):580-7. DOI: 10.1093/europace/eun089.
9. Catanzariti D, Maines M, Manica A, Angheben C, Varbaro A, Vergara G. Permanent His-bundle pacing maintains long-term ventricular synchrony and left ventricular performance, unlike conventional right ventricular apical pacing. *Europace*. 2013;15(4):546-53. DOI: 10.1093/europace/eus313.
10. Gammage MD, Lieberman RA, Yee R, et al.; Worldwide SelectSecure Clinical Investigators. Multi-center clinical experience with a lumenless, catheter-delivered, bipolar, permanent pacemaker lead: implant safety and electrical performance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(8):858-65. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00452.x>.
11. Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Eine anatomisch-histologische Studie über das Atrioventrikulärbündel und die Purkinjeschen Fäden. Jena: Gustav Fischer; 1906.
12. James TN, Sherf L. Fine structure of the His bundle. *Circulation*. 1971;44(1):9-28.
13. Alanís J, González H, López E. The electrical activity of the bundle of His. *J Physiol*. 1958;142(1):127-40.
14. Vijayaraman P, Dandamudi G. How to Perform Permanent His Bundle Pacing: Tips and Tricks. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(12):1298-304. DOI: 10.1111/pace.12904.
15. Madhavan M, Mulpuru SK, McLeod CJ, Cha YM, Friedman PA. Advances and Future Directions in Cardiac Pacemakers: Part 2 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):211-35. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.064.
16. Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, et al.; ACC's Electrophysiology Council. His Bundle Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):927-47. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.017.
17. Deshmukh PM, Romanyshyn M. Direct His-bundle pacing: present and future. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(6 Pt 2):862-70. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2004.00548.x.
18. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. *Europace*. 2017;19 Suppl 4:iv10-iv16. DOI: 10.1093/europace/eux263. DOI: 10.1093/europace/eux263.
19. Huang W, Su L, Wu S, et al. Benefits of Permanent His Bundle Pacing Combined With Atrioventricular Node Ablation In Atrial Fibrillation Patients With Heart Failure With Both Preserved And Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4). pii: e005309. DOI: 10.1161/JAHA.116.005309.
20. 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(10):1938-45. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.056.

21. Barba-Pichardo R, Moriña-Vázquez P, Fernández-Gómez JM, Venegas-Gamero J, Herrera-Carranza M. Permanent His-bundle pacing: seeking physiological ventricular pacing. *Europace*. 2010;12(4):527-33. DOI: 10.1093/europace/euq038.
22. Vijayaraman P, Naperkowski A, Ellenbogen KA, Dandamudi G. Electrophysiologic Insights Into Site of Atrioventricular Block: Lessons From Permanent His Bundle Pacing. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(6):571-81. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.09.012.
23. Kronborg MB, Mortensen PT, Poulsen SH, Gerdes JC, Jensen HK, Nielsen JC. His or para-His pacing preserves left ventricular function in atrioventricular block: a double-blind, randomized, crossover study. *Europace*. 2014;16(8):1189-96. DOI: 10.1093/europace/euu011.
24. Zhang J, Guo J, Hou X, et al. Comparison of the effects of selective and non-selective His bundle pacing on cardiac electrical and mechanical synchrony. *Europace*. 2018;20(6):1010-7. DOI: 10.1093/europace/eux120.
25. Catanzariti D, Maines M, Cemin C, Broso G, Marotta T, Vergara G. Permanent direct his bundle pacing does not induce ventricular dyssynchrony unlike conventional right ventricular apical pacing. An inpatient acute comparison study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006;16(2):81-92. DOI: 10.1007/s10840-006-9033-5.
26. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, et al. Permanent His-bundle pacing: Long-term lead performance and clinical outcomes. *Heart Rhythm*. 2018;15(5):696-702. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.12.022.
27. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2319-30. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.048.
28. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 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 and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):e6-75. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.007.
29. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, 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). *Europace*. 2013;15(8):1070-118. DOI: 10.1093/europace/eut206.
30. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for implantable electronic cardiac devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-e238.
31. Barba-Pichardo R, Manovel Sánchez A, Fernández-Gómez JM, Moriña-Vázquez P, Venegas-Gamero J, Herrera-Carranza M. Ventricular resynchronization therapy by direct His-bundle pacing using an internal cardioverter defibrillator. *Europace*. 2013;15(1):83-8. DOI: 10.1093/europace/eus228.
32. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: a crossover design comparison. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1548-57. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.048.
33. Ajijola OA, Upadhyay GA, Macias C, Shivkumar K, Tung R. Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: Initial feasibility study in lieu of left ventricular lead. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1353-61. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.04.003.
34. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: A multicenter experience. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):413-20. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.014.
35. Vijayaraman P, Subzposh FA, Panikkath R, Abdelrahman M, Naperkowski A. Extraction of His bundle pacing lead: safety outcomes and feasibility of reimplantation (abstr). *Heart Rhythm*. 2018;15:S407.
36. Vijayaraman P, Dandamudi G, Lustgarten D, Ellenbogen KA. Permanent His bundle pacing: Electrophysiological and echocardiographic observations from long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40(7):883-91. DOI: 10.1111/pace.13130.