

Estimulação ventricular mínima associada à estimulação na via de saída do ventrículo direito: análise do remodelamento atrial elétrico e mecânico atrial e da qualidade de vida

Minimal ventricular stimulation associated with stimulation of the right ventricular outflow tract: analysis of electrical and mechanical atrial remodeling and quality of life

Estimulación ventricular mínima asociada con la estimulación en la vía de salida del ventrículo derecho: análisis del remodelado auricular eléctrico y mecánico auricular y la calidad de vida

Antonio da Silva MENEZES JÚNIOR ¹, Aline Rosa de Castro CARNEIRO ²,
Brunna Oliveira LOPES ², Lais Aguiar de SOUZA ², Waltrudes José de SOUZA NETO ²

Relampa 78024-536

Resumo: Introdução: O algoritmo de estimulação ventricular mínima (EVM) do marcapasso (MP) de dupla-câmara permite uma estimulação cardíaca fisiológica. Questiona-se se a associação a um sítio alternativo de estimulação ventricular pode reduzir a incidência de arritmias supraventriculares em longo prazo, sobretudo a fibrilação atrial (FA) crônica. **Objetivo:** Comparar a densidade de arritmia atrial, a dimensão do átrio esquerdo e a qualidade de vida quando do sinergismo entre a EVM (por meio do “suporte ao ritmo intrínseco” - *Intrinsic Rhythm Support* - IRS^{plus}) e a estimulação em via de saída do ventrículo direito (VSVD) com a estimulação em VSVD isolada em pacientes com doença do nó sinusal (DNS) e/ou bloqueio atrioventricular (BAV) incompleto. **Metodologia:** Cinquenta pacientes foram submetidos ao implante de MP de dupla-câmara com o referido algoritmo. O eletrodo atrial foi posicionado no septo do átrio direito (AD) e o ventricular, na VSVD. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: o Grupo I, com IRS^{plus} ligado nos primeiros 6 meses, IRS^{plus} desligado nos 6 meses seguintes e novamente IRS^{plus} ligado nos 12 meses subsequentes; e o Grupo II, na sequência oposta à do Grupo I. Aos 6, 12, 18 e 30 meses todos os pacientes foram submetidos às seguintes avaliações: 1. seguimento com telemetria do MP para avaliação da densidade de arritmia atrial (*AT-AF Burden*) e da mudança automática de modo (MAM - *Mode Switch*); 2. questionário de Qualidade de Vida SF-36; e 3. ecocardiograma transesofágico para avaliação do remodelamento atrial. **Resultados:** A *AT-AF Burden* e o volume do átrio esquerdo foram significativamente menores ($p < 0,0001$) nos pacientes com IRS^{plus} ligado e não houve alterações nos subitens da qualidade de vida pelo SF-36 ($p > 0,05$). **Conclusão:** Em comparação à estimulação em VSVD isolada, a EVM associada à estimulação em VSVD diminuiu a densidade da arritmia atrial e o tamanho do átrio esquerdo por remodelamento reverso, sem alteração significativa da qualidade de vida e da fração de ejeção calculada pelo método de Simpson em 30 meses de seguimento.

Descritores: Fibrilação Atrial, Marcapasso Artificial, Estimulação Cardíaca Artificial

Abstract: Introduction: Will the minimum ventricular stimulation of the pacemaker, which allows a physiologic beat of the heart, when associated with alternate ventricular stimulation site reduce the incidence of supraventricular arrhythmia, specifically Atrial Fibrillation (AF) in long-term? **Objectives:** Study and quantify the quality of life, AF burden and atrial mechanical remodeling in dual chamber

1 - Doutor em Cardiologia pela USP. Investigador principal do Centro Goiano de Arritmia e Marcapasso, Professor Adjunto I do Departamento de Medicina da PUC/GO. 2 - Graduando em Medicina. Pesquisador do Centro Goiano de Arritmia e Marcapasso. Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Departamento de Medicina.

Correspondência: Av. T-15 n. 1740, apto 1301. Residencial Salinas, Setor Nova Suíça - CEP: 74280-380. Goiânia - GO. Brasil. E-mail: a.menezes.junior@uol.com.br

Artigo submetido em 07/2011 e publicado em 09/2011.

pacemaker patients with right ventricular outflow tract stimulation and right atrium septum stimulation. Analyze and compare the synergetic effects of the minimum ventricular stimulation management (IRS^{plus}) in sick sinus node patients with or without intermittent or incomplete heart block. **Methods:** Fifty sick sinus node with intermittent heart block patients were submitted to a dual chamber pacemaker implantation. The atrial leads were positioned in the right atrium septum and the ventricular lead in the right outflow tract. Patients were randomized in two groups, Group I (IRS^{plus} on in the first 6 months, then the next 6 months the IRS^{plus} was turned off, then again turned on for the next 12 months) and Group II (exact the opposite sequence of Group I). After 6, 12, 18 and 30 months all patients were submitted to: 1) Follow-up, 2) Pacemaker telemetry of the AF burden and Mode Switches and 3) Completion of Quality of Life SF-36 form. **Results:** AT-AF burden was significantly lower in Group I (IRS^{plus} on) ($p < 0.0001$ in all evaluations (6, 12, 18, 30 months). The quality of life has not changed in 30 months of evaluation. **Conclusion:** Minimum ventricular stimulation associated with right ventricular outflow tract stimulation reduced the AF burden and left atrium mechanical remodeling due to a lower incidence of AF in 30 months of follow-up.

Keywords: Atrial Fibrillation, Artificial Pacing, Artificial Cardiac Stimulation

Resumen: Introducción: El algoritmo de estimulación ventricular mínima (EVM) del marcapasos (MP) doble cámara permite una estimulación cardiaca fisiológica. Se cuestiona si la asociación a un sitio alternativo de estimulación ventricular podría reducir la incidencia de arritmias supraventriculares a largo plazo, sobre todo la Fibrilación Auricular (FA) crónica. **Objetivo:** Comparar la densidad de arritmia auricular, la dimensión de la aurícula izquierda y la calidad de vida cuando ocurre el sinergismo entre la EVM (a través del “soporte al ritmo intrínseco” - Intrinsic Rhythm Support - IRS^{plus}) y la estimulación en vía de salida del ventrículo derecho (VSVD) con la estimulación en VSVD aislada en pacientes con Enfermedad del Nodo Sinusal (ENS) y/o Bloqueo auriculoventricular (BAV) incompleto. **Metodología:** Cincuenta pacientes fueron sometidos al implante de MP de doble cámara con el citado algoritmo. El electrodo auricular fue posicionado en el septo de la aurícula derecha (AD) y el ventricular en la VSVD. Los pacientes fueron randomizados en dos grupos. Grupo I: IRS^{plus} conectado los primeros 6 meses, IRS^{plus} desconectado los próximos 6 meses y nuevamente IRS^{plus} conectado los 12 meses siguientes; y Grupo II: secuencia opuesta a la del Grupo I. A los 6, 12, 18 y 30 meses todos los pacientes fueron sometidos a las siguientes evaluaciones: 1) Seguimiento con telemetría del MP para evaluación de la densidad de arritmia auricular (AT-AF Burden) y cambio automático de modo (MAM - Mode Switch); 2) Cuestionario de Calidad de Vida SF-36; y 3) Ecocardiograma Transesofágico para evaluación del remodelado auricular. **Resultados:** La AT-AF Burden y el volumen de la aurícula izquierda fueron significativamente menores ($p < 0,0001$) en los pacientes con IRS plus conectado y no hubo alteraciones en los sub ítems de la calidad de vida por el SF-36 ($p > 0,05$). **Conclusión:** La EVM asociada a la estimulación en VSVD, cuando comparada a la estimulación en VSVD aislada, reduce la densidad de arritmia auricular y el tamaño de la aurícula izquierda (remodelado reverso), sin alteración significativa de la calidad de vida y la fracción de eyección calculada por el método de Simpson los 30 meses de seguimiento.

Descriptor: Fibrilación Auricular, Marcapasos Artificial, Estimulación Cardiaca Artificial

Introdução

A estimulação apical do ventrículo direito (VD) é utilizada tradicionalmente para o implante de marcapassos (MP). Em que pese à segurança do posicionamento do eletrodo nesse local, há estudos demonstrando que as repercussões funcionais são deletérias, o que fala em favor da necessidade de reavaliação do sítio preferencial de estimulação cardíaca.

Em comparação ao mecanismo fisiológico, a estimulação convencional altera o padrão de excitação, promovendo a inversão da sequência natu-

ral de ativação elétrica cardíaca. Dessa forma, a contração dos ventrículos direito e esquerdo não se processa de forma sincronizada, pois o VD contrai-se primeiro. O traçado resultante no ECG é de um bloqueio de ramo esquerdo gerado artificialmente.

Ao mesmo tempo, a estimulação da ponta do ventrículo inicia uma excitação dos ventrículos no sentido inverso da condução intrínseca do estímulo nos ventrículos, o que resulta em condução ventricular retrógrada, velocidade de condução

reduzida devido à estimulação do miocárdio e, consequentemente, complexo QRS alargado no ECG de superfície¹, que é prognosticador de insuficiência cardíaca (IC) em pacientes com MP definitivo²⁻⁴.

Essas alterações desencadeiam efeitos adversos na estrutura (fibrose e calcificação), nas funções ventriculares (dissincronia e remodelamento ventricular esquerdo) e atriais (dilatação do átrio esquerdo), além de ativação do sistema nervoso simpático, gerando complicações como insuficiência mitral, FA, insuficiência cardíaca e aumento da mortalidade⁵⁻¹¹.

O foco do desenvolvimento da estimulação cardíaca mudou ao longo das últimas décadas e os esforços vêm se concentrando na mimetização da fisiologia cardíaca. Assim, foram feitos estudos para encontrar um sítio alternativo de estimulação ventricular, bem como validar o benefício da estimulação cardíaca artificial bicameral.

Tse et al.¹² demonstraram que a estimulação da região da VSVD não provoca os mesmos efeitos deletérios de redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, nem os defeitos de perfusão, em comparação com a estimulação da ponta do VD. Cai et al.¹³ demonstraram que a estimulação da VSVD e do feixe de His, além de proporcionar complexos QRS mais estreitos, resulta em melhoramento dos índices de sincronismo mecânico avaliado pelo ecocardiograma, em comparação com a estimulação apical. Em 2009, Medi e Mond¹⁴ concluíram que, do ponto de vista elétrico, a estimulação em VSVD apresentou excelente desempenho em longo prazo. Finalmente, estão sendo realizados três estudos clínicos multicêntricos, prospectivos, randomizados e cegos (OPTIMIZE RV, PROTECT e RASP)¹³, com o objetivo de tentar responder definitivamente à questão da superioridade da posição septal em relação à ponta do VD. O conhecimento disponível sobre os efeitos deletérios da estimulação apical do VD já é suficiente para sugerir que é hora de abandonar o ápice e implantar de maneira segura todos os eletrodos na via de saída¹⁵.

A estimulação cardíaca artificial bicameral mantém a sincronia atrioventricular com o intuito de preservar a fisiologia do ciclo cardíaco. Alguns estudos retrospectivos e séries de casos sugeriram esse benefício. Em 2002, essa hipótese foi corroborada pelo *Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction* (MOST), estudo randomizado¹⁶ que acompanhou 2.010 pacientes por uma média de 33,1 meses e concluiu que na DNS a estimulação bicameral, comparada à estimulação ventricular única, diminui o risco de FA e os sinais e sintomas de IC e melhora a qualidade de vida.

Estudos já demonstraram que pacientes com MP de dupla-câmara apresentam menor índice de mortalidade quando comparados àqueles em ritmo ventricular (mortalidade de 1 ano com marcapasso de dupla-câmara de 13,7% *vs.* mortalidade de 18,3% com marcapasso ventricular, $p < 0,001$; mortalidade de dois anos com marcapasso de dupla-câmara de 22,3% *vs.* 28,9% com marcapasso ventricular, $p < 0,001$)¹⁷.

O Estudo CTOPP (*Canadian Trial of Physiological Pacing*) constatou que a taxa anual de FA foi menor no grupo de estimulação atrial artificial (5,3%) quando comparada ao grupo submetido a estímulo ventricular isolado (6,6%), com redução de 18% do risco relativo e de 3,9% do risco absoluto para a estimulação atrial¹⁸.

Mecanismos eletrofisiológicos e hemodinâmicos têm sido propostos para explicar a redução de arritmias supraventriculares com o estímulo atrial artificial, incluindo supressão de batimentos precoces; prevenção da dispersão da despolarização, particularmente quando exacerbada pela bradicardia; manutenção de uma sequência de ativação ideal, minimizando as áreas de condução lenta nos átrios; e manutenção do ideal hemodinâmico, em comparação à estimulação ventricular¹⁹.

Atualmente, a tendência é evitar a estimulação desnecessária do ventrículo em pacientes selecionados. A supressão fisiológica da estimulação ventricular é usualmente realizada pelo prolongamento da estimulação do intervalo AV até 270 ms^{9,21-22}. Com esse intervalo, a manutenção da condução intrínseca geralmente está associada à melhora da situação hemodinâmica²³.

Por outro lado, intervalos AV muito prolongados representam uma indicação já estabelecida para o implante de MP, pois pioram a condição hemodinâmica e podem levar a regurgitação mitral, decréscimo do tempo de enchimento ventricular, perda da condução AV 1:1 e redução do débito cardíaco.

Consequentemente, a melhor solução é encontrar o equilíbrio entre a estimulação ventricular necessária e o intervalo AV ótimo, evitando o bloqueio artificial de ramo esquerdo e inibindo a estimulação quando desnecessária. A estimulação IRS^{plus}® atende essa demanda por meio de um conjunto de histereses AV (histerese AV, histerese AV exploratória e histerese AV repetitiva) que promovem a condução intrínseca, sem prejudicar a hemodinâmica²³.

O objetivo deste trabalho foi comparar os efeitos da função de gerenciamento da condução ventricular (EVM) associada à estimulação em sítios seletivos do átrio e do ventrículo (uma estimulação mais fisiológica), analisando o compor-

tamento arritmico, o remodelamento atrial e a qualidade de vida de pacientes com indicação de implante de MP por DNS e/ou BAV incompleto e/ou intermitente.

Métodos

Trata-se de um estudo clínico prospectivo, consecutivo, cruzado, randomizado, único cego, sendo o paciente seu próprio controle. Seu protocolo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética local, em 18 de setembro de 2008 (documento n° 903). Todos os pacientes receberam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Informado.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com doença do nó sinusal e/ou bloqueios atrioventriculares intermitentes e com indicação para marca-passos bicamerais, de acordo com os critérios das diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Os critérios de exclusão, por sua vez, foram: pacientes com doenças terminais, fibrilação atrial permanente, indicação para ressincronização, BAV total e/ou idade abaixo de 18 anos.

Os 50 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão foram submetidos a implante de MP, sendo o eletrodo ventricular alocado na VSVD. Em seguida, foram randomizados em dois grupos (Grupo I e Grupo II). Nos primeiros seis meses, o Grupo I permaneceu em EVM (IRS^{plus}® ligado) e o II, sob estimulação na VSVD isolada (IRS^{plus}® desligado). Ao término desse primeiro período, foi aplicado aos grupos o questionário de qualidade de vida e feita a avaliação telemétrica do sistema de estimulação e dos parâmetros ecográficos. Em seguida, os grupos tiveram as funções de gerenciamento cruzadas e assim permaneceram por mais seis meses, completando 12 meses de estudo. Uma nova avaliação foi feita e foram cruzadas as funções de gerenciamento, que assim permaneceram por mais seis meses, completando 18 meses de estudo. Ao término dos 18 meses, repetiu-se a avaliação e cada grupo permaneceu na função de gerenciamento de origem por mais 12 meses, totalizando 30 meses de estudo. Ao final, os grupos foram avaliados mais uma vez. A metodologia encontra-se resumida esquematicamente na Figura 01.

A avaliação das arritmias nos pacientes estudados foi feita por meio da função de telemetria, especificamente a *AT-AF Burden* (densidade de arritmias supraventriculares), durante um período de seis meses ou 180 dias em média, e a mudança automática de modo (inversão do modo de estimulação de DDD para DDI quando a frequência atrial ultrapassava 150 bpm).

A avaliação dos parâmetros ecográficos foi realizada por meio do ecocardiograma transesofágico

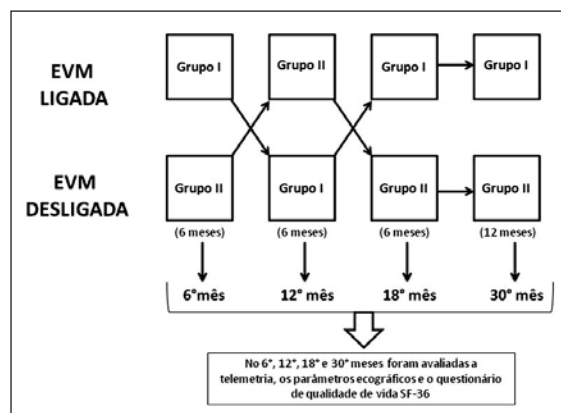


Figura 01: Esquema de seguimento dos pacientes.

e incluiu os seguintes dados: volumes e dimensões de átrio e ventrículo esquerdos, fração de ejeção pelo método de Simpson e função diastólica.

A avaliação da qualidade de vida foi feita aplicando-se o questionário SF-36²⁴, formado por 36 itens englobados em oito categorias: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental.

Resultados

A Tabela 01 apresenta o perfil da amostra estudada, em valores absolutos e relativos.

A categoria densidade de arritmia atrial (*AT-AF Burden*) está representada na Figura 02, com 2.240 ± 2.296 episódios em pacientes com EVM ligada *versus* 19.760 ± 16.511 episódios em pacientes com EVM desligada nos primeiros seis meses de estudo, com $p < 0,0001$. Após 12 meses de seguimento, os valores mantiveram-se destoantes entre os dois grupos (5.280 ± 5.208

Tabela 01 - Descrição da amostra estudada

pacientes	
feminino	28 (56%)
masculino	22 (44%)
> 65 anos	31 (62%)
doença de Chagas	33 (66%)
Miocardioesclerose	8 (16%)
Cardiopatia isquêmica	7 (14%)
HV aumentado com palpitações	1 (2%)
indeterminada	1 (2%)
classe funcional I	30 (60%)
classe funcional II	19 (38%)
classe funcional III	1 (2%)
doença do nó sinusal	31 (62%)
BAV de 2º grau Mobitz II	18 (36%)
BAVT intermitente	1 (2%)

episódios em pacientes com EVM ligada *versus* 27.560 ± 35.204 em pacientes com EVM desligada, com p=0,0003). No 18° mês, após análise dos dados, foram alcançados os valores mais elevados durante o estudo, com 8.320 ± 13.801 episódios em pacientes com EVM ligada *versus* 57.600 ± 54.012 naqueles com EVM desligada, sendo p<0,0001. Após 30 meses, ainda se observaram diferenças entre os dois grupos analisados, sendo 4.667 ± 3.046 episódios em pacientes com EVM ligada *versus* 15.676 ± 18.849 naqueles com EVM desligada, com p<0,0001.

A categoria mudança automática de modo está representada na Figura 03, com 5.280 ± 4.306 episódios em pacientes com EVM ligada *versus* 23.720 ± 18.436 naqueles com EVM desligada nos primeiros meses de estudo (6° mês), sendo p<0,0001. Após 12 meses de seguimento, os valores permaneceram extremamente discrepantes entre os grupos (7.840 ± 7.267 episódios em pacientes com EVM ligada *versus* 40.840 ± 42.836 em pacientes com EVM desligada, com p<0,0001). No 18° mês, também foram observados os valores mais elevados do estudo nessa categoria: 12.080 ± 15.769 episódios em pacientes com EVM ligada *versus* 78.480 ± 70.947 naqueles com EVM desligada, sendo

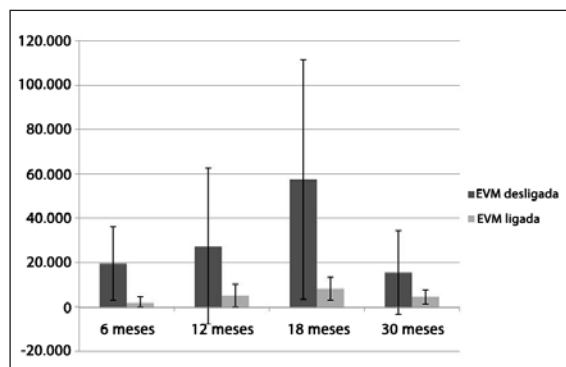


Figura 02: Valores absolutos de densidade de arritmia atrial nos pacientes com estimulação ventricular mínima (EVM) ligada e desligada nos meses analisados.

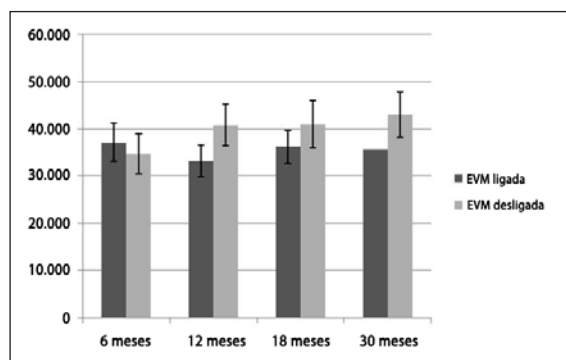


Figura 03: Valores absolutos de mudança automática de modo dos pacientes com EVM ligada e desligada nos meses analisados.

p<0,0001. No último mês de análise (30° mês), ainda foram observadas diferenças entre os dois grupos: 10.708 ± 7.369 episódios em pacientes com EVM ligada *versus* 22.210 ± 24.359 episódios naqueles com EVM desligada, com p<0,0001.

A análise dos dados ecocardiográficos (Figura 04) constatou que a fração de ejeção do ventrículo não sofreu alteração. O que realmente chama a atenção é a alteração no tamanho e no volume do átrio (remodelamento atrial) com o EVM ligado.

A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário SF-36. Os dois grupos foram avaliados com 6, 12, 18 e 30 meses de estudo nas seguintes categorias: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, limitação por aspectos emocionais e saúde mental.

Total da pontuação das escalas do questionário SF-36.

No decorrer do estudo, cinco pacientes com EVM desligada e dois com EVM ligada entraram em fibrilação atrial persistente e foram excluídos do protocolo entre 18 e 30 meses. Isto explica a queda dos valores de *AT-AF Burden* e Mudança Automática de Modo nesse período.

Discussão

A análise dos dados ecocardiográficos permitiu constatar que a fração de ejeção do ventrículo não sofreu alteração. O que realmente chama a atenção é a alteração no tamanho e no volume do átrio (remodelamento atrial) quando o MVP encontra-se ligado. Tendo isso em vista, este estudo prospectivo e randomizado propôs associar a EVM à estimulação em VSVD e estudar o comportamento arritmico e a qualidade de vida em pacientes com DNS e/ou BAV incompletos ou intermitentes com indicação para implante de MP, comparando-os a outros submetidos à estimulação em VSVD isolada.

Em todos os momentos de análise, a EVM esteve associada a um número menor de eventos

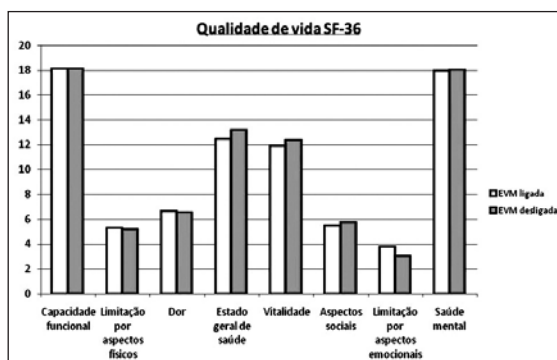


Figura 04: Volume do átrio esquerdo em milímetros nos pacientes com EVM ligada e desligada nos meses analisados.

arrítmicos. Não se fez necessário compará-la à estimulação na ponta de VD, dado o grande nível de evidências já presentes na literatura. Entretanto, este estudo comprovou a via de saída do VD como sítio preferencial de estimulação em longo prazo. Ainda assim, 30 meses de seguimento não são capazes de mudar a história natural da fibrilação atrial e estudos com maior número de pacientes são necessários para a elucidação dessa hipótese.

A qualidade de vida não sofreu alterações estatisticamente significativas durante o seguimento em nenhum dos grupos, apesar da maior incidência de arritmias no grupo com EVM desligado. Maior tempo de seguimento e um questionário de qualidade de vida mais específico provavelmente revelariam diferenças na qualidade de vida entre os dois grupos.

Conclusão

No presente estudo foi possível constatar que a EVM associada à estimulação na VSVD, quando comparada à estimulação em VSVD isolada, diminuiu a densidade da arritmia atrial (*AT-AF Burden*) e o remodelamento atrial esquerdo, sem alteração significativa da qualidade de vida.

Limitações do estudo

As principais limitações estão relacionadas ao tempo de seguimento para aparecimento e análise dos desfechos, bem como o tamanho da amostra. A avaliação da qualidade de vida também foi limitada, pois, em estudos de qualidade de vida de portadores de marcapasso, recomenda-se o uso do Aquarel (*Assesment of Quality of Life and Related Events*), questionário específico para avaliar pacientes com marcapasso, como alternativa ao questionário genérico SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey*).

Referências bibliográficas

1. Biotronik. A melhor Qualidade de Vida para os Pacientes. *Relampa* 2008;21(4):347-9.
2. Manolis AS. The deleterious consequences of right ventricular apical pacing: time to seek alternate site pacing. *PACE* 2006;29(3):298-315.
3. Miyoshi F, Kobayashi Y, Itou H, Onuki T, Matsuyama T, Watanabe N, et al. Prolonged paced QRS duration as a predictor for congestive heart failure in patients with right ventricular apical pacing. *PACE* 2005;28(11):1182-8.
4. Sutton MSJ, Ghio S, Plappert T, Tavazzi L, Scelsi L, Daubert C, et al. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation* 2009;120(19):1858.

5. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Connolly SJ, Kerr CR, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):167-72.

6. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. 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.

7. Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *PACE* 2002;25(4):484-98.

8. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. 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(4):614-23.

9. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. Adverse effect of ventricular pacing on 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(23):2932-7.

10. Thackray SDR, Witte KKA, Nikitin NP, Clark AL, Kaye GC, Clelan JGF. The prevalence of heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a typical regional pacemaker population. *European Heart Journal* 2003;24(12):1143.

11. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110:3766-72.

12. Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, Leung YL, Ho WY, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(8):1451.

13. Silva Jr. O, Melo CS, Marra M, Correia D. Alternative endocardial sites for artificial cardiac stimulation. *Arq Bras Cardiol* 2001;96(1):76-85.

14. Ng ACT, Allman C, Vidaic J, Tie H, Hopkins AP, Leung DY. Long-term impact of right ventricular septal versus apical pacing on left ventricular synchrony and function in patients with

second- or third-degree heart block. *Am J Cardiol* 2009;103(8):1096-1101.

15. Mond HG. The road to right ventricular septal pacing: Techniques and tools. *PACE* 2010; 33(7):888-98.

16. Lamas GA, Lee K, Sweeney M, Leon A, Yee R, Ellenbogen K, et al. The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am Heart J* 2000;140(4):541-51.

17. Lamas GA, Pashos CL, Normand SLT, McNeil B. Permanent pacemaker selection and subsequent survival in elderly Medicare pacemaker recipients. *Circulation* 1995;91(4):1063.

18. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *NEJM* 2000; 342(19):1385-91.

19. Israel CW, Hügl B, Unterberg C, Lawo T, Kennis I, Hettrick D, et al. Pace termination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2001;12(10):1121-8.

20. Barold SS. Adverse effects of ventricular desynchronization induced by long-term right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4): 624-6.

21. Knorre GHV, Ismer B, Voss W, Petzsch M, Pulya K. What range of programmable AV delays is necessary in antibradycardia DDD stimulation? *PACE* 1998;21(1):264-7.

22. Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, et al. Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers. *PACE* 1999; 22(9):1365-71.

23. Iliev II, Yamachika S, Muta K, Hayano M, Ishimatsu T, Nakao K, et al. Preserving normal ventricular activation versus atrioventricular delay optimization during pacing: the role of intrinsic atrioventricular conduction and pacing rate. *PACE* 2000;23(1):74-83.

24. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39(3):143-50.

25. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, et al. Minimizing Ventricular Pacing to Reduce Atrial Fibrillation. *NEJM* 2007;357:1000-8.