

A pesquisa na estimulação cardíaca artificial permanente: I. considerações metodológicas^(*)

João Ricardo Michielin SANT'ANNA^(**)

Reblampa 78024-78

SANT'ANNA, J. R. M. - A pesquisa na estimulação cardíaca artificial permanente: I. considerações metodológicas. *Reblampa*, 8(1): 12-18, 1995.

RESUMO: A pesquisa é uma investigação, um registro e uma análise de evidências visando aumentar o conhecimento humano. Usualmente é empregado pelos pesquisadores o método científico, que consiste basicamente em 5 etapas: 1. sentido de dificuldade; 2. definição do problema; 3. sugestão de solução para o problema; 4. elaboração de uma forma para evidenciar a solução do problema; 5. verificação experimental da hipótese. No desenvolvimento da estimulação cardíaca artificial como terapêutica segura e efetiva das arritmias cardíacas têm sido utilizadas a pesquisa pura e a aplicada (seja experimental ou clínica), os modelos e a análise de casos clínicos específicos. Estas investigações contribuíram para qualificar a atuação médica e melhorar o resultado de procedimentos correlatos.

DESCRIPTORES: pesquisa, método científico, estimulação cardíaca, marcapasso.

INTRODUÇÃO¹⁻⁶

A pesquisa é uma investigação, um registro e uma análise de evidências com o objetivo de aumentar o conhecimento humano. Ela envolve o estudo de assunto ou problema específico e se destaca pela objetividade, exatidão, reprodutividade e honestidade.

Comumente existem duas abordagens para a pesquisa: o método dedutivo (proposto por Aristóteles e que parte do conhecimento geral para o específico, por meio da racionalização, a partir de premissas confiáveis derivadas de observação da natureza, até se chegar a uma conclusão) e o método indutivo (empregado por Da Vinci e Bacon e que utiliza os fatos como evidências para chegar a uma generaliza-

ção). O pesquisador moderno faz uso tanto da indução como da dedução ao utilizar o método científico.

Tal método, baseado em trabalhos de filósofos e cientistas e sintetizado por DEWEY em 5 etapas do pensamento reflexivo, pode ser assim enumerado: 1. detecção de uma dificuldade; 2. localização e enfoque da dificuldade em termos de definição do problema; 3. sugestão de uma solução para o problema por meio de hipótese, inferência ou teoria; 4. elaboração racional de uma idéia, pelo desenvolvimento de suas implicações ou pela coleta de evidências; 5. corroboração da idéia e formação de um juízo pela verificação experimental da hipótese.

O termo método refere-se a um conjunto de etapas ordenadamente dispostas, a serem vencidas na in-

(*) Trabalho utilizado como parte do suporte metodológico para o projeto submetido a FAPERGS intitulado: Configuração de um Centro para Tratamento Intervencionista da Insuficiência Cardíaca Severa Irreversível.

(**) Cirurgião Cardiovascular do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia; Mestre em Cardiologia pelo Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Chefe do Setor de Medicina Experimental da Unidade de Pesquisa do I.C./F.U.C.

Endereço para correspondência: Instituto de Cardiologia do RS - Fundação Universitária de Cardiologia. Av. Princesa Isabel, 395 - CEP: 90620-001 - Porto Alegre - RS.

Recebido em 05/1994 e publicado em 04/1995.

investigação da verdade, no estudo de uma ciência ou para alcançar determinado objetivo. A abordagem metodológica pode ser aplicada a uma especialidade médica como a estimulação cardíaca artificial, em que uma série de etapas compreendendo o diagnóstico de uma doença, a avaliação de terapêuticas disponíveis, o procedimento cirúrgico para implante de um marcapasso e os cuidados ao paciente portador deste dispositivo, são etapas a serem obrigatoriamente cumpridas visando o tratamento do paciente. Esta área médica ocupa um enorme campo de conhecimento que compreende desde os princípios físicos, químicos e biológicos básicos até a incorporação de técnicas mais sofisticadas das ciências básicas.

O marcapasso é o exemplo do emprego bem sucedido da aplicação de tecnologia avançada em procedimentos intervencionistas para obtenção de resultados médicos satisfatórios e só se tornou disponível pelo progresso das ciências básicas nos campos biológico (como a bioquímica e a fisiologia) e tecnológico (como na química de metais e de plásticos e na eletrônica) (Figura 1).

Contudo, não se deve ignorar que, paralelamente ao desenvolvimento científico e ao melhor conheci-

mento da fisiologia humana, foram necessárias também atitudes pioneiras ("invenções") que buscaram solucionar condições clínicas desfavoráveis, para que a estimulação cardíaca artificial se tornasse uma especialidade médica reconhecida. Exemplos reconhecidos foram o advento da estimulação epimiocárdica rotineira pelo implante de fios de marcapasso durante cirurgia cardíaca (contribuição de LILLEHEI et al.) e da estimulação endocavitária devido a bloqueio atrioventricular manifesto durante cateterismo cardíaco (contribuição de FURMAN). Estas soluções para as complicações que emergiram de atos médicos rotineiros se converteram em procedimentos confiáveis e reprodutíveis graças ao trabalho subsequente de investigadores que se utilizaram do método científico.

O objetivo deste trabalho é mostrar de modo resumido como a pesquisa tem sido útil em diversas áreas da estimulação cardíaca artificial. É uma revisão limitada do assunto e não visa expor todos os conceitos relacionados, mas sim destacar a importância da aplicação do método científico em alguns dos campos de trabalho dos marcapassistas. Devido à extensão do tema, ele será exposto em uma série de 3 artigos, em que este é o introdutório.

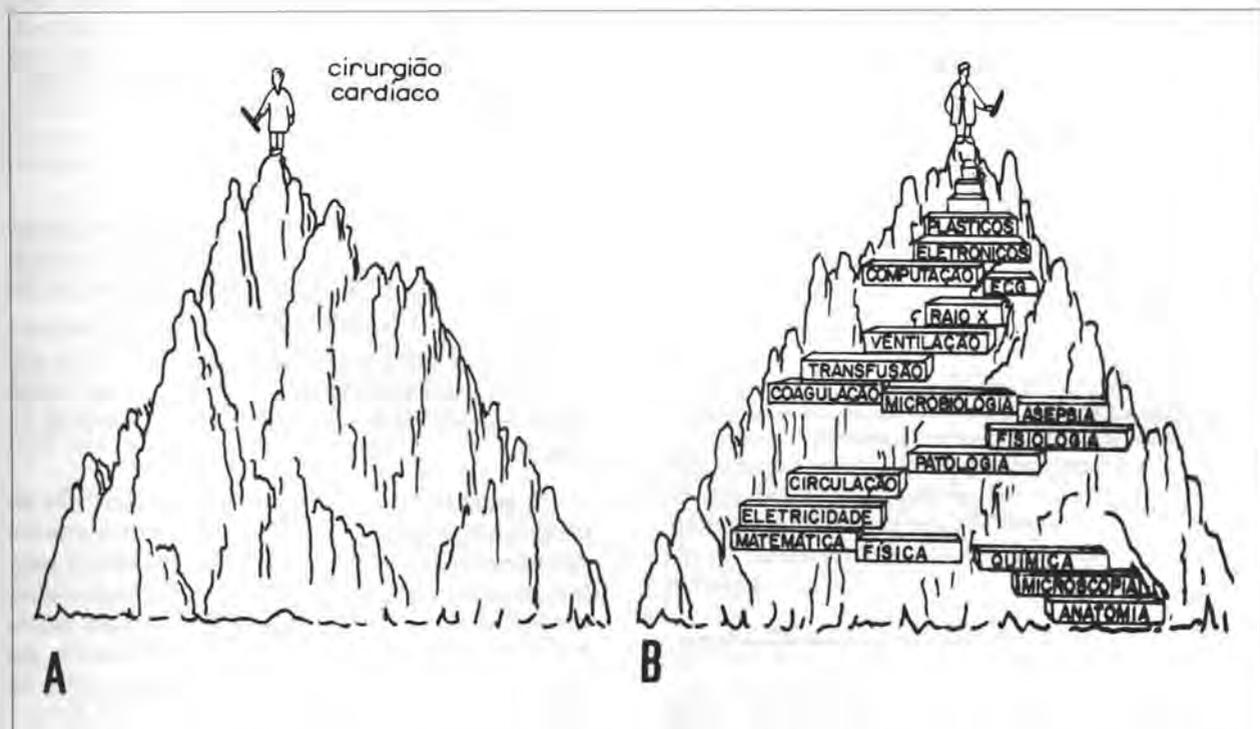


Figura 1 - A sustentação científica do cirurgião.

Para alcançar uma posição de destaque o cirurgião atual terá dado um único grande passo (Figura 1a)? Ou será que ele subiu os degraus que estão atrás da montanha e que representam os avanços nas ciências básicas (Figura 1b)? O suporte científico e tecnológico necessário para o marcapassista é melhor ilustrado pela Figura 1b, que mostra alguns sustentáculos científicos necessários para que a terapêutica da estimulação cardíaca artificial (como qualquer cirurgia cardiovascular) pudesse se tornar efetiva. Reproduzido da referência 7.

MOTIVAÇÃO E OBJETIVOS DA PESQUISA⁸

O objetivo primário da pesquisa é a aquisição de conhecimentos que serão utilizados na solução de problemas.

No mundo atual, ela tem assumido um caráter de rentabilidade bem mais pronunciado do que em épocas passadas, dando ao pesquisador uma atividade coletiva e de caráter competitivo. Na prática médica, onde se inclui a estimulação cardíaca artificial, a pesquisa se traduz em constante ganho de conhecimento e incorporação de tecnologia, melhor desempenho individual e da equipe de trabalho e em melhores resultados cirúrgicos e clínicos.

Ao considerarmos a área dos marcapassos, é possível que a pesquisa resulte de:

- um impulso criativo por parte do marcapassista, que busca encontrar soluções para resolver dificuldades ou situações com que se depara na prática médica. Assim, por exemplo, desenvolvem-se novas técnicas para o implante de marcapassos, como o implante transvenoso de eletrodos endocavitários em crianças⁹ ou o uso de teleanodo¹⁰.
- a necessidade de incorporar novos procedimentos ou tecnologia na rotina diária. Exemplificamos pela introdução da estimulação unicameral com resposta de frequência, resultando em diversos trabalhos que vieram demonstrar sua vantagem sobre a estimulação em frequência pré-determinada¹¹.
- o reconhecimento da importância de se conhecer os resultados de procedimentos específicos realizados. Este é o caso da estimulação bicameral seqüencial, reconhecida como adequada para pacientes em insuficiência cardíaca, em que estudos a longo prazo em doentes chagásicos demonstraram quais os grupos de pacientes que evoluem satisfatoriamente com marcapassos com esta característica e quais os pacientes em que eles não devem ser utilizados¹².
- a insatisfação com os resultados que se está obtendo. Assim foi com o tratamento farmacológico das taquicardias supraventriculares paroxísticas, cuja investigação foi facilitada por estudos não invasivos¹³⁻¹⁴, passando então a ser manuseadas mediante implante de marcapasso antitaquicardia¹⁵ ou, posteriormente e com maior sucesso, pelas técnicas de ablação¹⁶. Contudo, a lógica presente nos marcapassos antitaquicardia, cujos modelos foram descontinuados, incorporou-se posteriormente aos desfibriladores implantáveis e a alguns modelos de geradores de marcapasso bicamerais, de modo que informações previamente coletadas hoje beneficiam os pacientes.
- a busca obrigatória da redução do custo dos procedimentos médicos. Este item é evidenciado pela limitação periódica na disponibilidade de aquisição de geradores de marcapasso mais sofisticados pela Previdência Social, implicando na busca de modos de estimulação adequados mas, por vezes, de menor tecnologia incorporada.

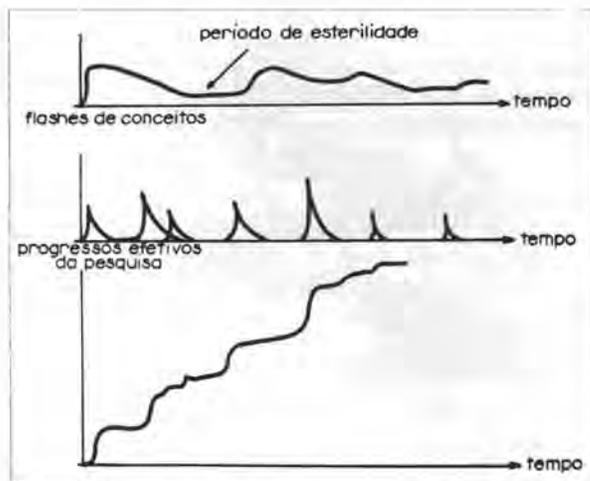


Figura 2 - A criação científica e o pesquisador.

A pesquisa progride como resultado da integração entre a atividade realizadora e flashs de conceitos no espírito do pesquisador. Um exemplo em cirurgia é o desenvolvimento de uma nova técnica cirúrgica, em que uma idéia nova (processo criador), é seguida da prática (procedimento) e aperfeiçoamento contínuo (flashs de conceitos). Reproduzido da referência 9.

ABORDAGENS DA PESQUISA^{3-4,6,17}

As evidências comumente utilizadas são obtidas em material de biblioteca (seja impresso ou audiovisual), por experimentação (estudo empírico) ou em estudos de campo (pela observação direta).

Na dependência dos seus objetivos, dos procedimentos utilizados na coleta das evidências, a pesquisa médica pode ser classificada como pura ou aplicada.

A pesquisa pura diz respeito ao estudo dos fenômenos relacionados às ciências básicas e na maioria das vezes os conhecimentos resultantes não se prestam ao domínio imediato dos médicos. Seus efeitos, contudo, logo se fazem notar na prática diária devido à rápida incorporação da tecnologia de ponta, em especial nos dispositivos implantáveis, como os marcapassos cardíacos^{7,18}.

A pesquisa aplicada, seja ela experimental ou prática (no caso, clínico/cirúrgica) está mais diretamente relacionada ao marcapassista e deve ser mais intensamente abordada aqui.

1. Pesquisa experimental

A pesquisa experimental usualmente é conduzida em laboratórios de pesquisa, testando hipóteses específicas e utilizando modelos desenvolvidos para tal fim.

A condição de laboratório de certa forma propicia uma representação da natureza, de modo que o pesquisador possa observar o fenômeno e seu comportamento em uma atmosfera controlada. A possibilidade de manipular e controlar as variáveis envolvidas permite ao pesquisador entender melhor a natureza do evento em estudo e induzir efeitos que por motivos logísticos ou éticos seriam inviáveis em um ato operatório rotineiro ou na prática clínica usual.

Estudos experimentais são úteis para testar novas técnicas cirúrgicas, condutas terapêuticas ou o desempenho de dispositivos implantáveis. Eles podem intermediar a fase de idealização de uma técnica operatória ou projeto e construção de um dispositivo implantável com a fase de utilização clínica, sem os riscos inerentes ao uso de procedimentos inovadores em seres humanos.

Além disto, considerando-se que a aquisição de habilidades perceptomotoras é fundamental na área da estimulação cardíaca (tanto para cirurgiões, como para clínicos e para técnicos envolvidos na área), um período inicial do aprendizado ou de treinamento deve ser realizado em condições de laboratório de cirurgia experimental. Esta prática pode resultar em significativa melhora no desempenho individual (e de equipe), refletindo-se na redução da morbidade operatória e do custo do procedimento e em uma maior efetividade tardia da estimulação cardíaca artificial.

As limitações da pesquisa experimental dizem respeito ao custo elevado, à necessidade de área física, equipamentos específicos e pessoal especializado e ao tempo consumido até a conclusão de um determinado estudo, fatores plenamente compensados pelos benefícios diretos e indiretos citados. Uma limitação adicional é representada pelo controle crescente exercido por instituições de proteção aos animais nos laboratórios de pesquisa.

2. Pesquisa clínica

A investigação clínica é uma modalidade de pesquisa capaz de responder mais prontamente às necessidades práticas ou prementes do marcapassista e tem a vantagem adicional de ser menos onerosa em termos de tempo e custo.

Os estudos podem ser realizados de modo retrospectivo ou prospectivo.

A pesquisa prospectiva possibilita a observação do evento específico que se quer avaliar. Assim, o pesquisador tem a oportunidade de controlar algumas

variáveis envolvidas e obter melhor compreensão do fenômeno em estudo.

Esta modalidade serve para avaliar um determinado evento de maneira passiva ou não intervencionista (como o estudo do seguimento de doentes que implantam determinado marcapasso ou eletrodo)¹⁹, de forma ativa ou intervencionista (como o estudo de um novo biosensor, que deve ser adequado individualmente aos pacientes portadores do marcapasso e propiciar informações que permitam uma lógica operacional efetiva)²⁰; ou ainda através de manipulação fisiológica, quando é estudado o efeito de variáveis manipuláveis sobre a evolução do evento (como em estudos comparativos das diferentes modalidades de estimulação utilizando geradores de dupla-câmara e resposta de frequência²¹⁻².

Além do controle de algumas variáveis envolvidas na pesquisa, o estudo prospectivo permite a observação direta de um procedimento cirúrgico, importante em intervenções inovadoras de curso imprevisível, e/ou a subsequente avaliação do resultado de uma cirurgia. Esta modalidade de pesquisa tem sido extremamente importante no desenvolvimento de desfibriladores implantáveis, de técnicas para implante e na coleta de dados sobre o desempenho destes dispositivos²³.

A pesquisa retrospectiva avalia eventos já ocorridos e sua repercussão, baseando-se fundamentalmente na coleta de dados disponíveis. Para a pesquisa relacionada a marcapassos, usualmente as informações são obtidas no prontuário hospitalar, onde estão registrados dados referentes ao diagnóstico, aos procedimentos realizados e à evolução dos pacientes, e em dados das clínicas de marcapassos, onde são registradas informações relativas à estimulação cardíaca.

O levantamento de dados é parte essencial deste modo de investigação, que pode ser prejudicada pela incorreta interpretação de eventos registrados, seja pelo envolvimento do pesquisador e pela incorreta interpretação dos dados ou por falta de informações no arquivo médico. Pesquisadores experientes sabem da importância de registros hospitalares preenchidos de maneira clara, correta e objetiva. A criação de bancos de dados em computador facilita a tarefa de se obterem informações sobre procedimentos cirúrgicos.

Um estudo retrospectivo não tem a possibilidade de interferir sobre o fenômeno através da manipulação dos fatores intervenientes, nisto consistindo sua limitação. Contudo, é extremamente útil para estudar eventos passados ou sobre os quais não se pode ou pretende interferir. Seu emprego para determinar o benefício dos marcapassos em termos de sobrevida dos pacientes, quando comparado com a história natural

do bloqueio atrioventricular, é um dos alicerces da estimulação cardíaca²⁴.

3. Modelos²⁵⁻⁷

Modelos são estruturas simplificadas ou familiares usadas para melhorar a compreensão de um fenômeno que os cientistas tentam explicar. Eles podem variar de um elevado nível de abstração, como os modelos matemáticos, até a construção de réplicas físicas, de modo que podem se enquadrar tanto na pesquisa pura quanto na pesquisa aplicada.

Os modelos têm sido utilizados para desenvolver alguns tipos de marcapasso ou ilustrar o seu modo de funcionamento, por vezes reduzindo ou eliminando a necessidade de estudos experimentais. A Figura 3 mostra, de maneira simplificada, o modelo utilizado para desenvolvimento e ilustração do modo de funcionamento do gerador de pulsos baseado no período pré-ejetivo (sensor PEP).

Deve ser recordado que os modelos podem representar uma fonte de erro, pois nos convidam a simplificar e a generalizar excessivamente um fenômeno, podem abrigar relações incorretas entre variá-

veis ou constantes e por vezes não são válidos para explicar o fenômeno. Visando reduzir estas limitações, estudos clínicos complementares são necessários para validar um marcapasso desenvolvido a partir de modelos computadorizados, como o que incorpora o sensor PEP²⁰.

ÉTICA MÉDICA E PESQUISA²⁸⁻⁹

A experimentação em seres humanos com a finalidade de adquirir conhecimentos ou com motivos terapêuticos foi encarada com reprovação em tempos passados e por isto não existem referências a ela relacionadas em códigos de ética médica antigos. Por volta de 1900 foi criada na Prússia uma diretriz para diretores de clínicas médicas, que dizia respeito à investigação em pacientes hospitalizados.

A primeira declaração internacional de princípios de ética médica de experimentação envolvendo seres humanos foi incluída no Código de Nuremberg de 1947. A norma fundamental era que, além de consentir na experiência, o paciente deveria ter o conhecimento e a compreensão da intervenção a que seria

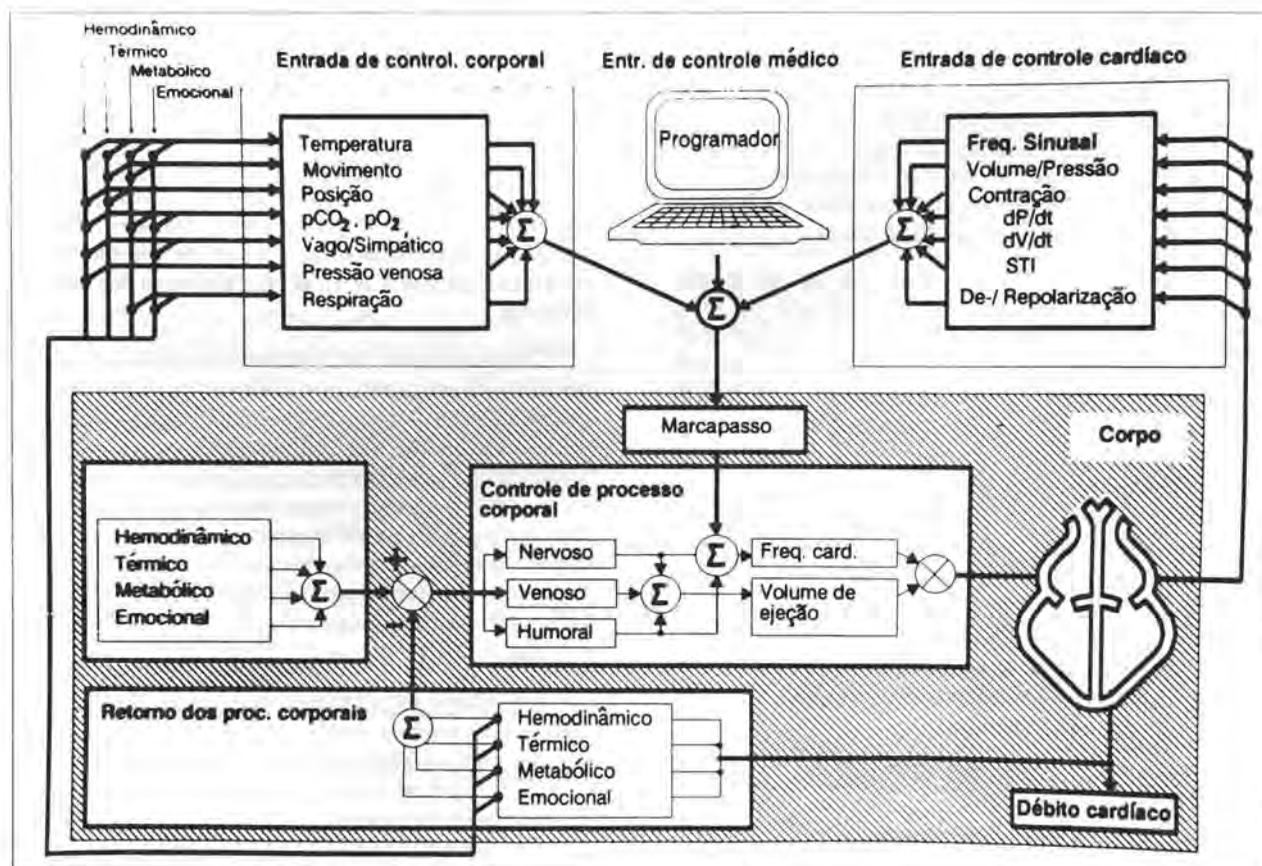


Figura 3 - Exemplo simplificado de modelo. Integração de variáveis corporais e de controle cardíaco para regular a frequência de um marcapasso. Reproduzido da referência 19.

submetido. Este princípio é a base do que hoje se conhece como consentimento informado.

Em 1964, a Associação Médica Mundial adotou a Declaração de Helsinski, revista em Tóquio em 1975, que preconiza a criação de um Comitê de Revisão de Ética nas instituições médicas, com competência para avaliar projetos de pesquisa. Este comitê visa assegurar: 1. que a investigação seja conduzida de acordo com princípios de ética médica; 2. que os pesquisadores sejam cientificamente qualificados e habilitados para a pesquisa; 3. que o protocolo científico seja adequado; 4. que o risco do procedimento seja previsível e proporcional ao benefício para o paciente e 5. que o consentimento de inclusão obtido junto ao indivíduo seja dado com conhecimento de causa.

Além destes quesitos, o pesquisador deve estar pronto para interromper o estudo por solicitação do paciente ou de seu representante legal ou se julgar que a evolução da pesquisa indica riscos não previstos. Ele deve estar também capacitado a fornecer cuidados médicos se ocorrerem complicações relacionadas ao experimento.

Dada a sua magnitude e os seus objetivos terapêuticos, a estimulação cardíaca artificial (em especial por incorporar rapidamente avanços tecnológicos nos dispositivos implantáveis) está freqüentemente associada à pesquisa clínica terapêutica, que é por vezes inovadora. Nestas circunstâncias, o pesquisador está sujeito a resultados insatisfatórios e sua responsabilidade aumenta se existirem alternativas de tratamento aceitáveis (e mais seguras) para os pacientes.

Visando evitar esta situação, alguns fatores devem ser considerados cuidadosamente antes de se

realizar um procedimento inovador: 1. a situação real e a evolução previsível da doença; 2. a probabilidade de sucesso com terapêutica já estabelecida; 3. os riscos associados à nova terapêutica; 4. a capacitação para prestar assistência ao paciente em quaisquer circunstâncias decorrentes da intervenção; 5. o planejamento de um estudo que possibilite um máximo de informações com qualidade suficiente para auxiliar o paciente sob investigação e também pacientes futuros e 6. a obtenção do consentimento do paciente ou de seu representante legal.

CONCLUSÕES PRELIMINARES

A pesquisa tem propiciado importantes informações médicas para os marcapassistas, que se caracterizam como especialistas médicos que utilizam tecnologia de ponta em sua atividade diária. Para maior sucesso profissional, um conhecimento da metodologia de pesquisa é necessário, em especial do método científico e dos conceitos envolvidos. A aplicação desta metodologia tem contribuído não apenas para o desenvolvimento dos dispositivos implantáveis disponíveis atualmente e para qualificar o tratamento de pacientes que requerem estimulação cardíaca artificial, como também tem sido útil no desenvolvimento de programas de melhoria dos resultados cirúrgicos. Este tópico será abordado posteriormente.

RECONHECIMENTO

O substrato metodológico deste artigo baseia-se do capítulo "Pesquisa em Cirurgia Cardiovascular", elaborado pelo autor e publicado no livro de NERALLA, I. A.: *Cardiopatas Cirúrgicas para o Ano 2000*.

Reblampa 78024-78

SANT'ANNA, J. R. M. - Research and artificial cardiac stimulation: I. Theoretic considerations. *Reblampa*, 8(1): 12-18, 1995.

ABSTRACT: Research is an investigation, a recording, and an analysis of evidence for the purpose of gaining knowledge. The researchers use today the scientific method, synthesized by Dewey as reflexive thinking. Pure or applied research (experimental or clinical) has been used in artificial cardiac stimulation in many ways and contributed to the establishment of artificial cardiac stimulation as a successful area of cardiology and cardiovascular surgery.

DESCRIPTORS: research, scientific method, cardiac stimulation, pacemaker.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BURCHELL, H. B. - Contributions of the basic sciences to successful clinical application of cardiopulmonary bypass. *Mayo Clin. Proc.*, 55: 754-7, 1980.
- COMROE JR., J. H. & DRIPPS, R. D. - Ben Franklin and open heart surgery. *Circ. Res.*, 35: 661-9, 1974.
- GALLIANO, A. G. - *O método científico*. São Paulo, Harper & Row do Brasil, 1979, 200p.
- MORAES, I. N. & NETTO, A. L. - *Metodização da pesquisa científica*. São Paulo. Gráfica e Editora Edigraf S.A., 1970, 248p.
- RIGATTO, M.: Como nascem as novas idéias. *Revista AMRIGS*, 17: 7-13, 1973.
- ROSS, R. - *Research: An introduction*. New York. Harper & How, Publishers, Inc., 1974, 311p.
- BREME, J.: Titanium and titanium alloys, biomaterials of preference. In: PROC. SIXTH WORD CONF. ON TITANIUM, France, 1988.
- BAHELARD, G.: *Epistemologia*, 2ª ed. Rio de Janeiro, Zahar Editores, 1983, 196p.
- GAUCH, P. R. A.; KORMANN, D. S.; PACHÓN, J. C., et al. - Nova técnica de implante de marcapasso com eletrodo endocárdico em crianças. *Arq. Bras. Cardiol.*, 1: 48-52, 1983.
- KORMAN, D. S.; PACHÓN MATEOS, J. C.; ALBORNOZ, R., et al. - Estimulação cardíaca com tele-anodo: uma nova técnica para estimulação elétrica do coração. *Rev. Bras. Cirurgia Cardiovasc.*, 1(1): 1-10, 1986.
- SANT'ANNA, J. R.; LUCCHESI, F. A.; KALIL, R. K., et al. - Marcapasso de única câmara com biosensor para ajuste automático de frequência. *Arq. Bras. Cardiol.*, 49: 31-6, 1987.
- GRECO, O. T.; ARDITO, R. V.; GARZON, S. A. C., et al. - Acompanhamento de 991 pacientes portadores de marcapasso cardíaco artificial multiprogramável. *Arq. Bras. Cardiol.*, 49(6): 327-31, 1987.
- GALVÃO FILHO, S. S.; VASCONCELOS, J. T.; SANTOS, J. R. - Onda de pré-excitação atrial (onda sigma). Um novo critério para o diagnóstico de Wolf-Parkinson-White oculto através da cardio-exploração eletrofisiológica transesofágica. *Rev. Bras. Marcapasso e Arritmia*, 5(3): 71-3, 1992.
- PACHÓN, J. C.; KORMANN, D. S.; PACHÓN, M. Z. - Cardioestimulação transesofágica. *Ars. Curandi*, 19: 56-86, 1986.
- SANT'ANNA, J. R.; MEDEIROS, C.; HALPERIN, C., et al. - Uso de marcapasso implantável no tratamento de taquicardia supraventricular refratária à terapêutica farmacológica. *Arq. Bras. Cardiol.*, 56(4): 275-9.
- GALVÃO FILHO, S. S. - Métodos ablativos por catéter: estágio atual. *Rev. Bras. Marcapasso e Arritmia*, 6(1): 4-5, 1993.
- CASTRO, C. M. - *A prática da pesquisa*. São Paulo, Editora McGraw-Hill do Brasil Ltda., 1977, 156p.
- SCHALDACH, M.; BOLZ, A.; BREME, J.; HUBMANN, M.; HARDT, R. - Acute and long-term pacing performance of pacemaker leads having titanium nitride electrode tips. In: ANTONIOLLI, G. E.; AUBERT, A. E.; ECTOR, H. - *Pacemaker leads*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.B., 1991. p.441-50.
- SANT'ANNA, J. R.; LUCCHESI, F. A.; KALIL, R. K., et al. - Fatores que interferem na sobrevivência de pacientes com marcapasso cardíaco artificial permanente. *Arq. Bras. Cardiol.*, 42(5): 331-7, 1984.
- GRECO, O. T.; ARDITO, R. V.; LORGA, A. M.; SCHALDACH, M. - Restablishing chronotropy in patients with Chagas heart disease using a new biosensor "Closed-loop pacing" (ANS). *Biotronik Review*, 4(6): 1-4, 1993.
- COSTA, R. - *Contribuição ao estudo da estimulação ventricular e atrioventricular universal em portadores de miocardiopatia chagásica. Avaliação clínica e hemodinâmica em repouso e exercício*. São Paulo, 1990, 62p. (Doutorado apresentado à Universidade de São Paulo).
- GRECO, O. T.; PAIVA, E. V.; CAMARGO, E. E., et al. - A ventriculografia radioisotópica e a análise de fase e de amplitude na avaliação do marcapasso de dupla-câmara (DDD). *Rev. Bras. Marcapasso e Arritmia*, 6(2): 97-101, 1993.
- ANDRADE, J. C. S. & PACHÓN, J. C. M. - Morte súbita e desfibrilador implantável. *Rev. Bras. Marcapasso e Arritmia*, 2(3): 117-22, 1989.
- OHM, O. J. & BREIVIK, K. - Patients with high-grade atrioventricular block treated and not treated with a pacemaker. *Acta Med. Scand.*, 203: 521-7, 1978.
- MENDONÇA, F. (orientador) - *Engenharia de sistema*. Petrópolis, Rio de Janeiro. Editora Vozes, 1972, 307p.
- SCHALDACH, M.: O período de pré-ejeção como controle para marcapassos com resposta de frequência. *Rev. Bras. Marcapasso e Arritmia*, 2(3): 123-9, 1989.
- SWAN, H. J. C.; FORRESTER, J. S.; DIAMOND, G. - A conceptual model of myocardial infarction and cardiogenic shock. In: MIRSKY, I. - *Cardiac Mechanics*. New York, John Wiley & Sons Inc., 1974. cap. 12. p.359.
- Ethical Implications of Investigations in Seriously and Critically Ill Patients. Committee on Ethics of the American Heart Association. *Circulation*, 50: 1063-9, 1974.
- Recommendations Guiding Doctors in Clinical Research. World Medical Association. *Br. Med. J.*, 2: 177-81, 1964.