

Diretrizes:
**– Implante de Marcapasso nas
Bradicardias e em Outras
Situações Especiais**
**– Estratificação de Risco de Morte Súbita
na Cardiomiopatia Chagásica**

Autoria: Departamento de
Estimulação Cardíaca Artificial da
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Cardiovascular
(DECA/SBCCV)

Elaboração final: 3 de agosto de 2015

Participantes: Fuganti CJ, Melo CS, Moraes Jr AV,
Pachon-Mateos JC, Pereira WL,
Galvão Filho SS, Costa ERB, Sampaio SMV,
Nascimento Jr AM, Costa ARB,
Licarião EGD, Pachon EI, Costa R,
Baggio Jr JM, Gomes CRM, Barcellos CMB,
Fernandes KBR, Pinna Jr BJB, Carneiro LJ,
Andrada NC, Bernardo WM, Porto FM,
Silva LPRG, Nunes GF, Lima AMC

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta Diretriz foi realizada nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH). A questão clínica baseou-se no acrônimo PICO, em que P = paciente, I = intervenção, C = comparação e O = *outcome* ou desfecho. Os unitermos utilizados foram: *Accidental Falls/prevention & control; Accidental Falls; Acute Disease; Adams-Stokes Syndrome; Adolescent; Adult, Adverse Effects; Aged, 80 and over; Aged; Arrhythmia, Sinus; Arrhythmias, Cardiac/therapy; Atrial Fibrillation/complication; Atrial Fibrillation/prevention & control; Atrial Fibrillation; Atrioventricular Block/complications; Atrioventricular Block; Atrioventricular Node; Bradycardia; Bundle-Branch Block; Cardiac Pacing, Artificial; Cardiomyopathy, Hypertrophic; Carotid Sinus/pathology; Catheter Ablation; Cause of Death; Chagas Cardiomyopathy; Chagas Disease; Child, Preschool; Child; Comorbidity; Death, Sudden, Cardiac/prevention & control; Death, Sudden, Cardiac; Decision Making; Disease Management; Disease Progression; Electrodes, Implanted; Electrodes; Electrophysiologic Techniques, Cardiac; Electrophysiologic/methods; Equipment Design; Exercise Tolerance; Fetal Diseases; Fetal Mortality; Heart Arrest; Heart Block; Heart Conduction System; Infant Mortality; Infant, Premature; Infant; Middle Aged; Morbidity; Mortality; Myocardial Infarction; Orthostatic Intolerance; Pacemaker, Artificial; Posture; Prenatal Diagnosis; Prognosis; Prosthesis Implantation/methods; Quality of Life; Recurrence; Reflex, Abnormal/complications; Risk Factors; Risk; Severity of Illness Index; Sick Sinus Syndrome; Sinoatrial Node/physiopathology; Stroke/prevention & control; Stroke; Survival Rate; Syncope, Vasovagal; Syncope/rehabilitation; Syncope; Tachycardia; Telemetry; Tilt-Table Test; Treatment Failure; Treatment Outcome.*

Os artigos foram selecionados após criteriosa avaliação da força de evidência. Foram incluídos estudos associados ao menor grau de incerteza disponíveis, ou seja, ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais longitudinais (estudos de coorte), prospectivos ou retrospectivos, além de série de casos. Revisões de caráter puramente narrativo e estudos fisiológicos ou experimentais com modelos animais foram pouco utilizados.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de grande consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de caso (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Fornecer as principais recomendações para indicações de implante de marcapasso nas bradicardias e em outras situações especiais.

CONFLITO DE INTERESSES:

Nenhum conflito de interesses declarado.

INTRODUÇÃO

A frequência cardíaca normal varia de 60 bpm a 100 bpm. Ritmos com frequência cardíaca < 60 bpm são definidos como bradicardia, que pode ser assintomática ou sintomática. As bradicardias sintomáticas têm características clínicas comuns, marcadas, sobretudo, pela síndrome do baixo fluxo cerebral e/ou sistêmico, cujos sintomas mais comuns são tontura, pré-síncope, síncope, fadiga, dispneia de esforço e bradipsiquismo, sendo comumente ocasionadas por doença do nó sinusal e bloqueio atrioventricular. As assintomáticas, geralmente, são de causas fisiológicas, representadas por bradicardia sinusal e ritmos de escape da junção atrioventricular.

Fatores extrínsecos também podem causar bradicardia, como uso de fármacos que deprimem o sistema de condução ou distúrbios metabólicos ou endócrinos, como hipotireoidismo, hiperpotassemia e hipotermia.

Considerando que não há fármacos adequados para o tratamento das bradicardias sintomáticas irreversíveis, o implante de marcapasso definitivo é o tratamento mais indicado para essas afecções.

HÁ INDICAÇÃO DE IMPLANTE DE MARCAPASSO NA DOENÇA DO NÓ SINUSAL?

A indicação mais comum para o implante de marcapasso definitivo é a doença do nó sinusal¹(**D**), condição em que existe disfunção do nó sinusal sintomática, caracterizada por anormalidades da geração e da condução do estímulo sinusal. Adicionalmente existe dificuldade na passagem do estímulo do nó sinusal para o tecido atrial, além da ocorrência de anormalidades da transmissão do impulso dentro dos átrios e para o sistema de condução cardíaco, disfunção na atividade de marcapassos subsidiários, e taquiarritmias crônicas e paroxísticas, principalmente a fibrilação atrial^{2,3}(**D**).

A doença do nó sinusal afeta 1 a cada 600 pessoas com idade > 65 anos (média de 74 anos), embora possa ser identificada em todas as faixas etárias⁴(**B**)⁵(**D**).

A etiologia da doença do nó sinusal pode ser dividida em causas intrínsecas e extrínsecas. As intrínsecas incluem processos inflamatórios, infecciosos e imunológicos, fibrose degenerativa, disfunção de canais iônicos e remodelamento do nó sinusal. A fibrose degenerativa idiopática, relacionada com a idade, é a causa intrínseca mais comum, porém recentes pesquisas têm demonstrado que uma disfunção herdada de canais iônicos dentro do nó sinusal também pode participar da doença do nó sinusal resultante do envelhecimento⁶(**C**)⁷⁻⁹(**D**). O remodelamento elétrico da função do nó sinusal na insuficiência cardíaca e na fibrilação atrial pode causar doença do nó sinusal em alguns pacientes¹⁰(**B**)¹¹(**D**). Certas doenças infiltrativas, como hemocromatose e amiloidose, ou inflamatórias específicas, como sarcoidose, também são exemplos de causas intrínsecas de doença do nó sinusal¹²(**D**).

Dentre as causas extrínsecas, certos agentes farmacológicos, distúrbios metabólicos e disfunção autonômica podem exacerbar a doença do nó sinusal. Os fármacos indutores mais comuns são os betabloqueadores, os bloqueadores dos canais de cálcio, os digitálicos, os antiarrítmicos e as medicações simpaticolíticas¹²(**D**). Os distúrbios eletrolíticos mais comumente envolvidos são a hiperpotassemia, a hipopotassemia e a hipocalcemia. Outros fatores extrínsecos possíveis são hipotireoidismo, hipóxia, hipotermia.

termia e toxinas. A disfunção autonômica pode mimetizar ou intensificar a doença do nó sinusal por bradicardia mediada nas síncope vasovagal e neurocardiogênica, além da hipersensibilidade do seio carotídeo¹³(B)^{12,14}(D). Os sintomas mais comuns dos portadores de doença do nó sinusal são tonturas, vertigens, pré-síncope, síncope, palpitações, intolerância ao exercício e fadiga^{2,3}(D), geralmente intermitentes. Muitos pacientes podem ser assintomáticos, mesmo com evidências eletrocardiográficas de doença do nó sinusal. Sintomas secundários a tromboembolismo sistêmico também podem ser observados, principalmente os eventos isquêmicos cerebrais⁵(D).

As principais manifestações eletrocardiográficas da doença do nó sinusal são bradicardia sinusal, pausas ou paradas sinusais, bloqueio sinoatrial, taquicardia atrial, fibrilação atrial e incompetência cronotrópica^{2,3,5}(D). Em pelo menos metade dos pacientes com doença do nó sinusal observam-se bradiarritmias alternando-se com taquiarritmias atriais (síndrome bradi-taquicardia)¹⁵(D).

Quando o eletrocardiograma (ECG) não permite o diagnóstico, o Holter de 24/48 horas, os gravadores de eventos (*loop recorder*) e, até mesmo, o monitor de eventos implantável são utilizados para identificar os pacientes sintomáticos¹⁶⁻¹⁸(B).

Na ausência de causas reversíveis, o implante de marcapasso definitivo é tratamento efetivo para a disfunção sinusal sintomática. Apesar de não modificar a taxa de sobrevida, o marcapasso permite a melhora tanto dos sintomas como da qualidade de vida dessa população¹⁹(B)^{5,20}(D).

Portadores de doença do nó sinusal na ausência de estimulação cardíaca (ou seja, sem marcapasso) frequentemente evoluem com eventos sintomáticos que podem exigir tratamento imediato, tais como síncope (23%), insuficiência cardíaca descompensada (17%) e fibrilação atrial permanente (11%), além de taquiarritmias paroxísticas com resposta ventricular elevada (6%). Diâmetro ventricular esquerdo diastólico ≥ 52 mm e fração de ejeção (FE) $< 55\%$ são fatores preditores independentes de eventos em portadores de doença do nó sinusal com idade ≥ 65 anos¹⁹(B). O implante de marcapasso melhora significativamente a qualidade de vida dos portadores de doença do nó sinusal a partir do terceiro mês do procedimento²¹(B), sem modificar a mortalidade por qualquer causa²¹⁻²⁴(B).

Os grandes estudos clínicos randomizados não evidenciam melhora da sobrevida com a estimulação fisiológica (AAI/DDD) em relação à ventricular (VVI); entretanto, há benefícios significativos, como redução da fibrilação atrial e da síndrome do marcapasso²²⁻²⁵(B), desde que se considere evitar a estimulação ventricular desnecessária (B).

A estimulação fisiológica realizada por 3 anos reduz o risco absoluto de fibrilação atrial em 3,9%, beneficiando 1 a cada 25 pacientes tratados com AAI/DDD em relação à VVI [redução do risco absoluto (RRA) = 3,9, número necessário para tratar (NNT) = 25]²²(B). Esse benefício é mantido no acompanhamento de 6,4 anos²³(B). A avaliação de uma metanálise^{26,27}(B) constatou redução não significativa da taxa de acidentes vasculares cerebrais embólicos com a estimulação fisiológica [*hazard ratio* (HR) = 1,13, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0,72-1,80; P = 0,59 ou NNT = 143, IC 95% 33-infinito]²⁶(B).

Um estudo recente que comparou as duas modalidades de estimulação baseadas no átrio (AAIR e DDDR), com gerenciamento da estimulação ventricular (modo de estimulação MVP ou Search AV), apresentou taxas de mortalidade semelhantes e revelou incidência significativamente maior de fibrilação atrial e reoperações com a estimulação AAIR²⁸(B). Diante da presença de intervalo PR longo (> 180 ms), há aumento do risco de fibrilação atrial em pacientes com doença do nó sinusal tratados com estimulação DDDR²⁹(B).

As reoperações ocorreram principalmente pela necessidade de *upgrade* de AAIR para DDDR, em decorrência do desenvolvimento de bloqueio atrioventricular durante o acompanhamento. Contudo, a maioria dos portadores de doença do nó sinusal apresenta condução atrioventricular preservada e devem ser introduzidas estratégias para minimizar os prejuízos da estimulação ventricular desnecessária, incluindo histerese atrioventricular e mudanças automáticas de modo DDD para AAI, entre outras.

Alguns estudos clínicos demonstraram que o porcentual de estimulação ventricular pode ser substancialmente reduzido com esses novos algoritmos de estimulação, mesmo em pacientes com bloqueio atrioventricular intermitente^{30,31}(B).

No acompanhamento de 5,4 anos, ocorreu síncope em 17,5% dos pacientes portadores de doença do nó sinusal já com implante de marcapasso (com estimulação tanto AAI/DDD como VVI). A presença de síncope antes do implante do marcapasso é fator de risco para esse tipo de evolução (HR = 1,8, IC 95% 1,4-2,3; P = 0,03), assim como a presença de infarto prévio (HR = 1,5, IC 95% 1,1-2,1; P = 0,03) e comorbidades (HR = 1,6, IC 95% 1,1-2,2; P = 0,01). A presença de síncope em pacientes com doença do nó sinusal e estimulação cardíaca aumenta a mortalidade (HR = 1,6, IC 95% 1,3-2,1; P < 0,001)³²(B).

Recomendação: Na doença do nó sinusal, o implante de marcapasso é indicado nos casos de:

1. disfunção do nó sinusal com bradicardia sintomática documentada, incluindo pausas sinusais (**B**);
2. incompetência cronotrópica sintomática (**B**);
3. bradicardia sinusal sintomática, secundária ao uso de fármacos indispensáveis (**D**);
4. síncope de origem indeterminada, com evidências eletrocardiográficas de disfunção do nó sinusal documentada ou provocada no estudo eletrofisiológico (**D**);
5. disfunção do nó sinusal com frequência cardíaca < 40 bpm em vigília, sem correlação clara entre os sintomas e a bradicardia documentada (**D**).

QUANDO INDICAR MARCAPASSO NOS BLOQUEIOS ATRIOVENTRICULARES E INTRAVENTRICULARES?

O estímulo elétrico originado no nó sinusal é propagado para o miocárdio pelo sistema de condução especializado. O retardo ou a falha na propagação do estímulo entre os átrios e os ventrículos caracterizam os bloqueios atrioventriculares, que podem ser assintomáticos ou causar sintomas relacionados à redução da frequência cardíaca e aos consequentes baixos débitos cerebral e sistêmico, como tonturas, pré-síncope, síncope, fadiga, dispneia, edema e palpitações.

Os bloqueios atrioventriculares são classificados como de 1º, 2º (Mobitz tipo I, Mobitz tipo II, fixo 2:1 e avançado) e 3º graus. O bloqueio atrioventricular de 1º grau é caracterizado pelo prolongamento do intervalo PR (> 200 ms). O bloqueio atrioventricular de 2º grau é subdividido em tipo I (Wenckebach ou Mobitz tipo I), tipo II (Mobitz tipo II), fixo 2:1 e avançado: no Wenckebach ocorre aumento progressivo do intervalo PR até que um estímulo atrial (onda P) não seja conduzido para os ventrículos; o Mobitz II é caracterizado pela presença de onda P subitamente bloqueada, ou seja, sem o alargamento progressivo do intervalo PR; o bloqueio atrioventricular 2:1 é caracterizado por intervalo PR fixo, alternado com um estímulo atrial não conduzido para os ventrículos na proporção de 2:1 (para cada dois estímulos atriais, apenas um é conduzido para os ventrículos); e no bloqueio atrioventricular avançado existe uma relação > 2:1, ou seja, há mais de uma onda P bloqueada em sequência. No bloqueio atrioventricular de 3º grau ou total, os estímulos atriais não são conduzidos para os ventrículos, isto é, há uma dissociação atrioventricular completa e o ritmo ventricular é mantido por um escape juncional ou ventricular. Do ponto de vista eletrofisiológico, o bloqueio atrioventricular

é classificado de acordo com sua localização em supra-hisiano, intra-hisiano e infra-hisiano³³(**D**).

Quanto à etiologia, o bloqueio atrioventricular pode ser congênito ou adquirido. No Brasil, as causas mais comuns de bloqueio atrioventricular adquirido são: isquemia miocárdica ou infarto, doença de Chagas, fibrose degenerativa crônica, aterosclerose coronária com cardiomiopatia ou outra doença cardiovascular, como estenose aórtica, hipertensão ou embolia pulmonar³⁴(**D**). Em alguns casos, dependendo da etiologia ou da ação de fármacos que deprimem o sistema de condução, o bloqueio atrioventricular pode ser transitório, não havendo necessidade de implante de marcapasso definitivo³⁴(**D**).

A informação de que o marcapasso definitivo aumenta a qualidade de vida de pacientes com bloqueio atrioventricular de 3º grau, de 2º grau tipo I (com sintomas) ou de 2º grau tipo II (com ou sem sintomas), e de 1º grau (com sintomas semelhantes aos da síndrome do marcapasso) é derivada de séries de casos, de estudos observacionais, de evidência indireta extrapolada de populações repletas de comorbidades ou de artigos de caráter opinativo, dando suporte às recomendações de diretrizes nacionais e internacionais atuais³⁵(**B**)^{33,34}(**D**). Essa melhora da qualidade de vida é mantida a longo prazo³⁶(**B**).

Existem evidências de que não há diferenças significativas ao utilizar a estimulação fisiológica (DDD) comparativamente à ventricular (VVI) para pacientes portadores de bloqueio atrioventricular²¹(**B**). Entretanto, em uma meta-análise observa-se tendência da estimulação fisiológica em prevenir o aparecimento de fibrilação atrial [*odds ratio* (OR) = 0,79, IC 95% 0,68-0,93] e em reduzir a síndrome do marcapasso (OR = 0,11, IC 95% 0,08-0,14)³⁷(**B**). Em idosos ativos portadores de bloqueio atrioventricular há melhora semelhante da qualidade de vida e do desempenho ao exercício com o uso de marcapasso tanto DDD como VVI, mas a estimulação VVI leva a aumento do átrio esquerdo e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo³⁸(**B**), além de aumentar em 2,4 vezes os valores do peptídeo natriurético cerebral (360 ± 221 vs. 1.298 ± 1.032 ; $P < 0,001$)³⁹(**B**). Não foram observadas diferenças significativas na mortalidade com a utilização de estimulação fisiológica (DDD) comparativamente à estimulação ventricular (VVI)^{22,40}(**B**).

Existe pouca evidência de que a estimulação cardíaca melhore a sobrevida de pacientes com bloqueio atrioventricular de 1º grau isolado⁴¹(**D**). Sabe-se, entretanto, que no bloqueio atrioventricular de 1º grau com intervalo PR > 300 ms podem ocorrer efeitos hemodinâmicos que pro-

duzem sinais e sintomas semelhantes aos da síndrome do marcapasso⁴²(C). Alguns autores sugerem certa melhora tanto clínica como funcional em pacientes com intervalos PR > 300 ms, quando submetidos a implante de marcapasso de dupla-câmara, por redução do tempo de estimulação atrioventricular⁴³(D).

O bloqueio atrioventricular de 2º grau do tipo I (Wenckebach) geralmente decorre de um atraso progressivo da condução no nó atrioventricular, podendo gerar sintomas comumente associados a alterações hemodinâmicas causadas pela perda do sincronismo atrioventricular. A despeito das controvérsias, existem evidências que sustentam a indicação do marcapasso nesse tipo de bloqueio, em casos sintomáticos e que apresentam prejuízos hemodinâmicos⁴⁴(D).

No bloqueio atrioventricular de 2º grau do tipo II (Mobitz II), geralmente infranodal, os sintomas de baixo débito são frequentes e o prognóstico é ruim, em geral progredindo subitamente para bloqueio de 3º grau⁴⁵(D). Associado ao alargamento do QRS, geralmente denota doença difusa do sistema de condução e o marcapasso definitivo é indicado independentemente da presença de sintomas.

O implante de marcapasso melhora a sobrevida de pacientes com bloqueio atrioventricular de 3º grau, especialmente se houver concomitância de episódios de síncope⁴⁶(B)⁴⁷(C). Deve-se considerar a possibilidade de o bloqueio atrioventricular ser intermitente, pois as causas reversíveis de bloqueio atrioventricular devem ser corrigidas.

No bloqueio atrioventricular de 3º grau congênito, a indicação de marcapasso definitivo é mandatória na presença de sintomas ou quando a criança apresenta frequência cardíaca de repouso < 55 bpm ou < 70 bpm, se associada a doença cardíaca estrutural⁴⁸(B). Nos casos assintomáticos, o acompanhamento regular com exames complementares é necessário para avaliar frequência cardíaca média, intervalo QT, pausas, extrassistolia ventricular, presença ou surgimento de doença cardíaca estrutural, baixo desenvolvimento cognitivo-pôndero-estatural e intolerância ao exercício físico, a fim de avaliar a necessidade de marcapasso definitivo^{49,50}(B).

Em portador de cardiomiopatia chagásica, o marcapasso melhora sua qualidade de vida⁵¹(D). Ao comparar portador de marcapasso por cardiomiopatia chagásica com o não chagásico, observa-se que o primeiro grupo é mais jovem, pode⁵²(B) ou não⁵³(B) apresentar FE mais baixa e tem mais arritmia cardíaca que o não chagásico^{52,53}(B), principalmente maior incidência de fibrilação atrial (34% vs. 25,5%; P = 0,001)⁵³(B). O portador de doença de Chagas apresenta menos comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes e in-

suficiência coronária crônica; apesar disso, tem maior morbidade⁵⁴(B) e menor sobrevida que o não chagásico⁵²(B).

Também se recomenda o implante de marcapasso em situações como o bloqueio atrioventricular pós-exercício (doença do sistema His-Purkinje)⁵⁵⁻⁵⁷(C) e nas doenças neuromusculares, tais como síndrome de Kearns-Sayre, síndrome que apresenta a tríade de oftalmoplegia progressiva, degeneração pigmentar retiniana e bloqueio de condução cardíaco^{58,59}(C)⁶⁰(D). As indicações baseiam-se em séries de casos e em revisões narrativas.

O uso de marcapasso no bloqueio atrioventricular após infarto agudo do miocárdio e no pós-operatório de cirurgia cardíaca é indicado após 15 dias de evolução do transtorno se não houver sinais de reversão ou de recuperação do ritmo sinusal com resposta atrioventricular 1:1. Não há indicação de uso profilático de marcapasso em sobrevivente de infarto agudo do miocárdio com bloqueio atrioventricular transitório⁶¹(B).

Recomendação: Afastadas as causas reversíveis de bloqueio atrioventricular, o marcapasso definitivo:

– É indicado nas seguintes situações:

1. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, permanente ou intermitente, irreversível, de qualquer etiologia ou nível de localização, com sintomas de hipofluxo cerebral ou síncope consequentes à bradicardia (B) (nos casos de bloqueio atrioventricular pós-cirúrgico ou pós-infarto do miocárdio a indicação deve ser feita depois de 15 dias de evolução do transtorno de condução do evento) (D);
2. bloqueio atrioventricular de 3º grau congênito, assintomático, com QRS largo, cardiomegalia progressiva ou com frequência cardíaca inadequada para a idade (B);
3. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, adquirido, assintomático, de etiologia chagásica ou degenerativa (B);
4. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, associado a afecções neuromusculares tais como distrofia muscular miotônica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb e atrofia muscular peroneal com ou sem sintomas em decorrência de provável evolução da doença (C);
5. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, adquirido, irreversível, assintomático, com frequência cardíaca média de escape < 40 bpm em vigília e/ou pausas > 3 segundos ou com resposta inadequada ao exercício (D);
6. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, associado a arritmias ou outras

condições que requeiram o uso de fármacos depressores do ritmo de escape, resultando em bradicardia sintomática (**D**);

7. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, assintomático, associado a fibrilação atrial ou bradicardia com pausas > 5 segundos na vigília (**D**);

8. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, irreversível, definitivo ou intermitente, após ablação da junção atrioventricular (**D**);

9. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau avançado, irreversível, assintomático, com cardiomegalia progressiva (**D**);

10. bloqueio atrioventricular de 3º grau ou de 2º grau induzido durante exercício físico, na ausência de isquemia miocárdica (**D**);

11. bloqueio atrioventricular de 2º grau de causa irreversível, com sintomas associados a bradicardia, independentemente do tipo ou do local de bloqueio (**D**);

12. bloqueio atrioventricular de 2º grau do tipo II, com QRS largo ou de localização infra-hisiana, assintomático, definitivo ou intermitente e irreversível (**D**);

13. bloqueio atrioventricular de 2º grau com *flutter* atrial ou fibrilação atrial, com períodos de resposta ventricular baixa e sintomas decorrentes da bradicardia (**D**).

– É aceitável nas seguintes situações:

1. bloqueio atrioventricular de 3º grau, congênito, assintomático, com QRS estreito, má resposta cronotrópica, sem cardiomegalia, com arritmia ventricular expressiva ou QT longo (**D**);

2. bloqueio atrioventricular de 2º grau tipo II, com QRS estreito, assintomático, permanente ou intermitente e irreversível (**D**);

3. bloqueio atrioventricular de 1º ou 2º graus quando associados a sintomas semelhantes aos da síndrome do marcapasso ou comprometimento hemodinâmico significativo (**D**);

4. bloqueio atrioventricular de 1º grau irreversível, com síncope, pré-síncope ou tonturas, de localização intra ou infra-hisiana e com agravamento por estimulação atrial ou teste farmacológico (**D**).

– Pode ser considerado nas seguintes situações:

1. bloqueio atrioventricular de 3º grau congênito, com QRS estreito, boa resposta cronotrópica, sem cardiomegalia, com arritmia ventricular expressiva ou QT longo (**D**);

2. bloqueio atrioventricular de 2º grau do tipo 2:1, assintomático, associado a arritmias ventriculares que necessitam de tratamento com fármacos insubstituíveis e depressores da condução atrioventricular (**D**);

3. qualquer grau de bloqueio atrioventricular (incluindo de 1º grau) quando associado a afecções neuromusculares, tais como distrofia muscular miotônica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb e atrofia muscular peroneal com ou sem sintomas, em decorrência de evolução provável da doença (**D**);

4. lesões graves e irreversíveis do sistema excitatório condutor cardíaco identificadas por estudo eletrofisiológico.

BLOQUEIOS INTRAVENTRICULARES

A prevalência de bloqueios intraventriculares em indivíduos sadios é baixa. Quando esses bloqueios estão associados a sintomas de baixo débito cerebral ou cardiopatias, o prognóstico é ruim e estão relacionados a maior incidência de bloqueio atrioventricular. Em um estudo prospectivo, pacientes com bloqueios de ramo e intervalo HV entre 70 ms e 100 ms, medido no estudo eletrofisiológico, tiveram taxa de progressão para bloqueio atrioventricular de 12% em 4 anos, e naqueles com HV > 100 ms a taxa foi de 24%⁶². Em pacientes com estudo eletrofisiológico negativo e posteriormente submetidos a implante de um gravador de eventos (*looper* implantável), demonstrou-se que a maioria dos casos de recorrência de síncope foi atribuída principalmente a bloqueio atrioventricular paroxístico de início súbito⁶³. Nos casos de bloqueios de ramo alternante documentado no ECG, o implante de marcapasso é geralmente necessário mesmo na ausência de síncope, pois, com base na literatura, esses pacientes evoluem rapidamente para bloqueio atrioventricular de alto grau^{64,65}. Existem evidências de que não há necessidade de implante de marcapasso em pacientes com bloqueio de ramo assintomático⁶⁶, exceto nos bloqueios de ramos alternantes.

Recomendação:

1. O implante de marcapasso está indicado em pacientes com bloqueio de ramo alternante com ou sem sintomas associados (**C**).

2. O implante de marcapasso está indicado em pacientes com bloqueio de ramo e síncope de causa inexplicada com estudo eletrofisiológico mostrando intervalo HV > 70 ms ou indução de bloqueio intra ou infra-hisiano mediante estimulação atrial ou estresse farmacológico (**B**).

3. O implante de marcapasso pode ser considerado em pacientes com bloqueio de ramo e síncope de causa inexplicada em que foram afastadas outras causas (C).

QUAIS OS BENEFÍCIOS DA UTILIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS CARDÍACOS ELETRÔNICOS IMPLANTÁVEIS NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA?

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença genética com herança autossômica dominante, com prevalência de 0,2% na população, sendo causa frequente de morte súbita cardíaca em jovens atletas⁶⁷(B).

Na cardiomiopatia hipertrófica, o uso de dispositivo cardíaco eletrônico implantável é indicado na presença de: bradiarritmias e bloqueios atrioventriculares; gradiente intraventricular sintomático grave, refratário à terapêutica medicamentosa, especialmente quando há hipertrofia septal assimétrica e gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo com sintomas incapacitantes; e uso de cardiodesfibrilador implantável (CDI) para prevenção tanto primária como secundária de morte súbita.

Nas bradiarritmias e nos bloqueios atrioventriculares, as indicações são as mesmas de outras cardiopatias. O uso do CDI, entretanto, tem indicações específicas, abordadas em diretriz própria. Já a utilização de marcapasso para cardiomiopatia hipertrófica com gradiente sintomático e refratário à terapêutica medicamentosa ainda é controversa^{68,69}(B). Trabalhos mais antigos, do final da década de 1990, demonstravam resultados em pequenas populações e os benefícios encontrados foram semelhantes aos do placebo⁶⁹(B). Esses trabalhos são discutidos a seguir.

O tratamento de portadores de cardiomiopatia hipertrófica com o uso de marcapasso foi avaliado, tendo sido comparados dois modos de estimulação: DDD com intervalo atrioventricular curto por 3 meses, seguido de AAI ou AAI isolado por outros 3 meses e DDD por mais 3 meses. Foram avaliados pacientes com gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo > 30 mmHg ou gradiente provocado > 50 mmHg e ritmo sinusal normal, sem doença valvar concomitante ou doença coronária grave (estenose da artéria coronária > 70%). O gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo reduziu-se significativamente no modo DDD em relação ao gradiente inicial e ao modo AAI. O escore de qualidade de vida melhorou em ambos os modos, sem diferenças significativas. Houve melhora sintomática (21%) com o modo DDD comparativamente ao modo AAI,

mas não ocorreram mudanças em 31% dos casos, e 5% dos pacientes programados no modo DDD tiveram piora dos sintomas, confirmando seu uso controverso⁷⁰(B).

O impacto da utilização do marcapasso em portadores de cardiomiopatia hipertrófica resistente ou intolerante ao tratamento com fármacos convencionais pode ser avaliado por meio de ecocardiograma, tolerância ao exercício, e presença de sintomas como angina do peito, dispneia e qualidade de vida. Os critérios discutíveis para o tratamento com marcapasso são classe funcional II ou III da New York Heart Association, angina do peito ou dispneia, a despeito do tratamento medicamentoso adequado. Não são elegíveis para o tratamento aqueles apresentando classe funcional IV, disfunção valvar grave, doença arterial coronária, hipertensão sistêmica refratária, FE < 50% e fibrilação atrial crônica. Em avaliação realizada, o gradiente de pressão foi reduzido de 59 ± 36 mmHg para 30 ± 25 mmHg, a tolerância ao exercício melhorou em 21% e os sintomas de dispneia e angina também melhoraram significativamente (classe funcional II para I). O gradiente foi reduzido de 72 ± 35 mmHg para 29 ± 24 mmHg, com permanência em 12 meses no gradiente 28 ± 24 mmHg. Os benefícios descritos desapareceram em 3 anos de uso de marcapasso^{71,72}(B).

Pacientes com cardiomiopatia hipertrófica refratária ao tratamento medicamentoso, tratados com marcapasso e acompanhados por 3 meses, comparativamente ao grupo placebo, tiveram melhora semelhante no que se refere a sintomas de dor torácica, dispneia e palpitação. Apesar disso, o gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo reduziu-se de 70 ± 24 mmHg para 33 ± 27 mmHg⁷³(B).

O marcapasso de dupla-câmara programado com intervalo atrioventricular curto pode reduzir a obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo e os sintomas em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva em classe funcional I-II. Todos os que iniciam o tratamento sem o marcapasso ativo requerem reprogramação em 2 semanas para o modo ativo. O gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo aumenta significativamente após a inativação do marcapasso (22 ± 21 mmHg para 47 ± 21 mmHg). O marcapasso melhora os sintomas e a qualidade de vida (de 9% a 44%) e reduz o gradiente da via de saída, mas esses benefícios não persistem após a interrupção da atividade do marcapasso^{74,75}(B).

Portadores de cardiomiopatia hipertrófica com gradiente basal > 50 mmHg e refratários ao tratamento medicamentoso foram tratados com marcapasso no modo DDD por 3 meses e no modo AAI por outros 3 meses. Após esse período, 57%

dos pacientes apresentaram melhora da classe funcional e da qualidade de vida, mas em 43% não houve nenhuma mudança⁷⁶(B).

Recomendação: Em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica sintomática em classe funcional II ou III com angina ou dispneia, resistente ou intolerante ao tratamento com fármacos convencionais, o uso terapêutico do marcapasso poderá ser considerado, sobretudo no modo DDD, com a intenção de diminuir os sintomas, reduzir o gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo e melhorar a qualidade de vida, com resultados controversos e por tempo limitado (B).

QUANDO INDICAR MARCAPASSO NAS SÍNCOPE NEUROMEDIADAS E NA SÍNDROME DO SEIO CAROTÍDEO HIPERSENSÍVEL?

Síncope neuromediadas

As síncope neuromediadas correspondem a um grupo heterogêneo de condições, que causam reflexos cardiovasculares inapropriados em resposta a estímulos autonômicos. São classificadas em três tipos:

– Tipo 1: caracterizado pela combinação de vasodpressão e cardioinibição. Nesse grupo, a hipotensão desenvolve-se antes e a bradicardia não é grave. A frequência cardíaca mantém-se > 40 bpm ou permanece < 40 bpm por menos de 10 segundos.

– Tipo 2: cardioinibitório e apresenta um período maior de assistolia. Subdivide-se em a e b: no tipo 2a, a hipotensão precede a bradicardia, que é marcada por períodos sustentados de assistolia; e no tipo 2b, a bradicardia precede ou coincide com o desenvolvimento de hipotensão.

– Tipo 3: apresenta apenas vasodpressão e a diminuição da frequência cardíaca é mínima ou inexistente⁷⁷(D).

Quando o componente cardioinibitório da síncope vasovagal é inicialmente reconhecido, a estimulação artificial parece ser uma modalidade terapêutica óbvia para pacientes nessa condição. No intervalo entre as síncope, o ritmo é normal e a estimulação artificial não é exigida. Entretanto, exceto na cardioinibição pura, a menos frequente dos três tipos, a maioria dos pacientes continua a apresentar sintomas, apesar do suporte da estimulação artificial. Naqueles com alto risco de recorrências de síncope vasovagal, a decisão de implantar um marcapasso definitivo pode retardar a primeira recorrência da síncope⁷⁸(D).

Os pacientes elegíveis para o tratamento com marcapasso devem ter *tilt test* positivo e uma ou ambas das seguintes condições: episódios sincopais frequentes precedendo o *tilt test* ou ao menos uma recorrência sincopal 6 meses após o *tilt test* positivo, entretanto a indicação não deve ser feita em pacientes com síncope por vasodpressão isolada. Em pacientes com antecedentes de episódios frequentes de síncope e *tilt test* positivo, o uso de marcapasso definitivo leva à redução do risco relativo (RRR) de síncope (RRR = 85,4%, IC 95% 59,7-94,7) em comparação com o tratamento sem marcapasso^{79,80}(A).

Comparando-se o uso de marcapasso de dupla-câmara e o tratamento convencional de pacientes hospitalizados com síncope vasovagal e pausa > 10 segundos no teste de adenosina (injeção de 0,3 mg/kg endovenosa em bolo) durante o monitoramento do ECG, observando-se a resposta da frequência sinusal e da condução atrioventricular, acompanhados por 52 meses, observou-se maior recorrência de sintomas naqueles submetidos a tratamento convencional⁸¹(B). Assim, há evidências de que a estimulação cardíaca artificial é efetiva em pacientes com síncope recorrente, principalmente em razão do componente cardioinibitório, nos casos em que a terapia farmacológica não é totalmente efetiva, não tolerada ou quando o paciente não adere ao tratamento.

Indicada a estimulação cardíaca artificial, deve ser feita a opção por marcapasso de dupla-câmara (DDD) programado com histerese de frequência ou *rate drop response* (função que aguarda a queda da frequência cardíaca para 40 bpm a 50 bpm e então se estimula o coração com frequência cardíaca entre 90 bpm e 110 bpm) para compensar a hipotensão arterial. Os pacientes são relativamente hipovolêmicos e necessitam de estimulação atrial para manter a contribuição atrial ao débito ventricular. O aumento do tônus vagal resulta em parada sinusal e bloqueio atrioventricular. Portanto, a estimulação unicameral atrial não é recomendada, pois não haveria suporte da estimulação ventricular.

Em pacientes com síncope neurocardiogênica (mais de 3 episódios de síncope em 2 anos) e *tilt test* positivo, o implante de marcapasso de dupla-câmara programado no modo DDI com frequência de histerese (45 bpm) foi acompanhado por RRA de 56% de recorrência de episódios sincopais, beneficiando 1 a cada 2 pacientes tratados por 1 ano (RRA = 55,6%, IC 95% 33,3-77,9; NNT = 2, IC 95% 1-3), em comparação com o tratamento sem implante. O tempo para recorrência nos pacientes sem marcapasso foi de 5 meses (taxa de 0,44 ao ano)⁸²(A).

O implante de marcapasso de dupla-câmara com sensor de atividade ativo (DDDR) pode reduzir o número de episódios sincopais em pacientes com quadro de síncope vasovagal recorrente (antecedente de pelo menos 6 episódios de síncope, *tilt test* positivo com resposta de assistolia ou resposta mista, e pelo menos uma síncope após o *tilt test* positivo). Divididos em dois grupos em função da resposta ao *tilt test*, ou seja, resposta de assistolia (assistolia > 3 segundos) e resposta mista (bradicardia < 60 bpm, sem assistolia > 3 segundos), os pacientes apresentaram comportamentos distintos diante do marcapasso. A síncope foi recorrente em 45% daqueles submetidos a implante com programação em modo DDD ON com *rate drop response* (ativado), sem que houvesse diferenças entre os dois grupos na resposta ao *tilt test*. Nos pacientes cujo marcapasso foi programado em OFF ou inativo, a recorrência foi de 38%, sem diferenças significativas entre os tratamentos. O tempo médio para recorrência também não se mostrou diferente entre os modos ativo e inativo. Em um ano de acompanhamento, a probabilidade de o paciente permanecer livre de recorrência foi semelhante entre os grupos de resposta mista ou com assistolia no *tilt test*^{83,84}(A).

Nos pacientes com síndrome vasovagal recorrente (mais de 6 episódios sincopais ou mais de 1 episódio de síncope após 6 meses de *tilt test* positivo e *tilt test* positivo com bradicardia), a utilização de marcapasso com sensor de atividade simpática (DDDR) reduziu o risco de síncope em comparação com o marcapasso convencional DDI (0,09 ± 0,29 síncope/pré-síncope por paciente no modo DDDR vs. 0,48 ± 0,73 no modo DDI)⁸⁵(B).

Em pacientes com síndrome vasovagal recorrente (média de 4 episódios sincopais em 1 ano) acompanhados por 6 meses após o implante de marcapasso programado no modo DDD com *rate drop response* (ativado) vs. marcapasso programado no modo inibido, não se verificou diferença na recorrência de síncope entre as duas formas de tratamento, ativo e inativo. Portanto, a estimulação cardíaca artificial de marcapasso no modo DDD não reduz o risco de síncopes recorrentes em portadores de síndrome vaginal recorrente⁸⁶(A).

O tratamento de portadores de síncope vasovagal recorrente (mais de 5 episódios sincopais no último ano) com *tilt test* positivo com componente cardioinibitório (2a e 2b) foi testado com o marcapasso programado no modo de estimulação com sensor do tipo malha fechada (*closed loop stimulation* – DDD-CLS), que identifica as variações da impedância cardíaca na fase sistólica, ou com marcapasso no modo convencional DDI, avaliando-se a recorrência de síncope vasovagal.

O estudo que realizou essa comparação ao longo de um ano constatou 90% de recorrência nos pacientes com marcapasso convencional. Após a reprogramação para o modo CLS, não houve recorrência. Entretanto, na comparação paralela entre os dois modos de estimulação, a ocorrência de síncope, pré-síncope e tontura foi de 0%, 9,7% e 4,9%, respectivamente, no modo CLS, e de 44%, 22% e 0%, respectivamente, no modo convencional⁸⁷(B). Tratar portadores de síncope vasovagal recorrente com marcapasso programado no modo DDD-CLS por 18 meses, comparativamente ao uso de marcapasso no modo DDI, reduz o risco absoluto de síncope em 71,9% (IC 95% 42,5-101,3), beneficiando 1 a cada 2 pacientes tratados (NNT = 1, IC 95% 1-2)⁸⁷(B).

Na síncope neurocardiogênica cardioinibitória (mais de 3 episódios de síncope em 2 anos), com episódios de pausa assistólica > 6 segundos ou pausa sincopal assistólica > 3 segundos e *tilt test* negativo ou positivo, excluídas a síndrome do seio carotídeo, as doenças cardíacas, a hipotensão ortostática e as doenças neurológicas com perda de consciência, verificou-se que os pacientes com marcapasso de dupla-câmara ativo apresentaram RRA de 27,6% de recorrência de síncope em comparação com o marcapasso no modo inativo, beneficiando 1 a cada 4 pacientes tratados por 2 anos de acompanhamento (RRA = 27,6%, IC 95% 7,2-48; NNT = 4, IC 95% 2-14)⁸⁵⁻⁹⁰(B).

Em decorrência da falta de consistência nos resultados do tratamento da síncope cardioinibitória com implante de marcapasso, ainda na década de 1990 foi introduzida uma nova modalidade terapêutica conhecida como cardioneuroablação⁹¹. Essa técnica consiste na denervação parasimpática atrial por meio de ablação endocárdica por cateter utilizando radiofrequência. O objetivo é eliminar ou atenuar o reflexo vagal cardioinibitório e impedir a bradicardia ou a assistolia reflexas através da redução dos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos. Caracteristicamente, esses pacientes apresentam importante cardioinibição e síncope no *tilt test*, o qual se torna normal após o procedimento. O mapeamento espectral do endocárdio atrial se mostrou eficiente na detecção das regiões de maior densidade de inervação, permitindo direcionar as regiões de ablação. Em um estudo a longo prazo foram comparados os resultados do tratamento clínico (aumento da ingestão de sódio e treinamento) em 334 pacientes, com cardioneuroablação em 45 pacientes e implante de marcapasso com *rate drop response* em 8 pacientes com cardioinibição isolada do estudo *Vasovagal Syncope and Pacing* (SYNPACE). As curvas de sobrevida demonstraram taxas de 50%,

38% e 93%, respectivamente, para os pacientes assintomáticos, sem síncope, nos grupos de marcapasso (em acompanhamento de até 35 meses), tratamento clínico (em acompanhamento de até 80 meses) e cardioneuroablação (em acompanhamento de até 90 meses)⁹².

Síndrome do seio carotídeo

A compressão do seio carotídeo como medida de diagnóstico de síncope está bem documentada e deve ser instituída em pacientes com idade > 40 anos⁷⁸(D).

Pausas ventriculares > 3 segundos ou queda da pressão arterial > 50 mmHg definem a hipersensibilidade do seio carotídeo, e quando associadas a síncope espontânea definem a síndrome do seio carotídeo. Em 30% dos pacientes, tais anormalidades em geral ocorrem em posição ortostática. A vasoplegia é fator importante no desenvolvimento das síncope⁷⁸(D). A hipersensibilidade do seio carotídeo é frequente em idosos. Com quadro clínico inespecífico, necessita de diagnóstico diferencial com várias outras condições clínicas, o que frequentemente atrasa o diagnóstico e o tratamento, podendo levar a complicações decorrentes da perda de consciência.

O acompanhamento de 12 meses de 60 pacientes com pausas ventriculares (assistolias > 3 segundos) em resposta à estimulação do seio carotídeo revelou que aqueles tratados com marcapasso apresentaram RRA de 30% de ocorrência de síncope (RRA = 30%, IC 95% 9,4-50,6; NNT = 3, IC 95% 2-11) e RRA de 20% de ocorrência de pré-síncope (RRA = 20%, IC 95% 18-38,2; NNT = 5, IC 95% 3-55)⁹³(B). Pacientes com síndrome do seio carotídeo hipersensível tratados com implante de marcapasso de dupla-câmara programado nos modos VVI ou DDI foram submetidos a avaliação da resposta a testes cardiovasculares (vasodepressão durante a massagem do seio carotídeo, efeito do marcapasso, medidas posturais da pressão arterial e resposta ao *tilt test*). No modo VVI, observou-se hipotensão intensa durante a massagem do seio carotídeo, o efeito da inclinação sobre a pressão arterial foi maior e houve aumento de 46% do risco de hipotensão postural [número necessário para causar danos (NNH) = 2], em comparação com o modo DDI⁹⁴(B). Ao avaliar a melhora da qualidade de vida dos pacientes portadores de hipersensibilidade do seio carotídeo sintomática, não há diferenças significativas entre o modo do marcapasso: DDDR ou VVI⁹⁵(B).

Na comparação entre o marcapasso definitivo e o gravador implantável em pacientes com no mínimo duas quedas sem causa aparente ou mais de uma síncope nos últimos 12 meses, avaliação

neurológica, ritmo sinusal, assistolia > 3 segundos durante a massagem do seio carotídeo, hipersensibilidade do seio carotídeo, sem fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca (classe funcional III-IV), a resposta medida como pré-síncope, qualidade de vida e função cognitiva demonstrou benefício, sem diferenças entre as duas formas de avaliação⁹⁶⁻⁹⁹(A). O implante de marcapasso, entretanto, não reduziu significativamente o número de quedas não acidentais dos idosos (RRR = 0,79, IC 95% 0,41-1,50)⁹⁶⁻⁹⁹(A).

Na síndrome do seio carotídeo, a comparação do marcapasso DDD como tratamento padrão com o modo VVI não revelou diferenças no risco de síncope. Houve menor risco de episódios sincopais induzidos com o uso do marcapasso DDI comparativamente ao VVI, sendo mais frequentes os eventos adversos neste último, em comparação com o modo DDD. A comparação entre o marcapasso no modo DDI/VVI e o tratamento padrão sem marcapasso demonstrou menor proporção de eventos sincopais com o marcapasso. E, finalmente, o marcapasso no modo DDI ofereceu melhores resultados com relação à síncope induzida e aos eventos adversos em comparação com o modo VVI¹⁰⁰(B).

O uso de marcapasso reduziu o quadro sincopal em 1 a cada 3 pacientes tratados, mas sem modificar o número de quedas não acidentais (A).

Recomendação: Na síncope neurocardiogênica na forma cardioinibitória, o benefício do uso do marcapasso como primeira linha de tratamento ainda é controverso (A), devendo ser reservado para os casos graves e recorrentes, não responsivos ao tratamento clínico apropriado e convencional (B). Na síndrome do seio carotídeo está indicado o implante de marcapasso nos pacientes com história de síncope e pausas > 3 segundos durante a massagem do seio carotídeo (A). Resumindo:

1. o implante de marcapasso encontra-se indicado para pacientes com síncope recorrentes causadas por estimulação do seio carotídeo ocorrendo espontaneamente e com massagem do seio carotídeo determinando assistolia > 3 segundos;
2. o implante de marcapasso é razoável para pacientes com síncope recorrentes sem clara correlação com eventos provocativos, com resposta à massagem do seio carotídeo determinando assistolia > 3 segundos;
3. o implante de marcapasso pode ser considerado para pacientes com síncope neurocardiogênica, com síncope recorrentes correlacionadas com bradicardia documentada ou com componente cardioinibitório evidente ao *tilt test*.

QUANDO INDICAR IMPLANTE DE MARCAPASSO DEFINITIVO EM BLOQUEIOS ATRIOVENTRICULARES E INTRAVENTRICULARES APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO?

As indicações para implante de marcapasso após infarto agudo do miocárdio não dependem necessariamente da presença de sintomas. A indicação de marcapasso temporário nem sempre significa que o paciente necessitará de marcapasso definitivo. Geralmente exige a presença de bloqueio atrioventricular e/ou defeitos de condução intraventricular, mais frequente nas condições de extenso dano miocárdico que aumentam o risco de morte cardíaca súbita. Por exemplo, um bloqueio atrioventricular de parede inferior normalmente tem evolução favorável e reverte-se em poucos dias. Ao contrário, no bloqueio atrioventricular após infarto anterior com necrose septal, o prognóstico é desfavorável e o paciente pode necessitar do marcapasso definitivo se o transtorno persistir por mais de duas semanas¹⁰¹(D).

A decisão de implantar um marcapasso definitivo nesses pacientes é dificultada pela grande variabilidade do tipo de defeito de condução, do local do infarto e da relação do distúrbio elétrico com o infarto, refletindo a extensão do dano miocárdico^{78,102}(D).

Na era da reperfusão, o uso de trombolíticos reduziu de 5% a 7% da incidência de bloqueio atrioventricular de início recente em pacientes com infarto agudo do miocárdio e supradesnivelamento do segmento ST. Com a angioplastia primária, a redução foi de 3,2%. Bloqueio atrioventricular complicando infarto agudo do miocárdio em geral apresenta resolução espontânea entre 2 dias e 7 dias e somente 9% desses pacientes necessitam de implante de marcapasso definitivo¹⁵(D).

Pacientes com bloqueio atrioventricular apresentaram maior mortalidade hospitalar nos primeiros 30 dias em comparação com aqueles sem bloqueio atrioventricular, independentemente do local do infarto. Contudo, 30 dias após o infarto, as taxas de mortalidade com e sem bloqueio atrioventricular foram iguais, indicando que ambos os grupos têm o mesmo prognóstico a longo prazo¹⁵(D).

Em população de pacientes com infarto agudo do miocárdio e bloqueio atrioventricular total, os fatores prognósticos prévios foram: síndrome de Stokes-Adams, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, infarto anterior e complexo QRS largo. Nas indicações de marcapasso após infarto agudo do miocárdio com crises de Stokes-Adams, insufi-

ciência cardíaca congestiva ou batimentos ectópicos ventriculares multifocais, houve 60% de mortalidade¹⁰³(B).

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio e bloqueio atrioventricular total, verificou-se que, nos infartos de parede inferior, o bloqueio geralmente estava localizado acima do feixe de His e era transitório, não cursando com síncope (síndrome de Stokes-Adams) e apresentando boa evolução, de tal modo que em geral o marcapasso não se fez necessário. Em contrapartida, pacientes com infarto agudo do miocárdio ântero-septal ou anterior apresentaram bloqueio localizado abaixo do nó atrioventricular, evoluindo inicialmente com bloqueios bifasciculares e depois com bloqueio atrioventricular total e Stokes-Adams. A destruição do sistema de condução foi extensa e em geral o marcapasso provisório foi necessário na tentativa de recuperar a condução atrioventricular durante a evolução, apesar de a mortalidade ter permanecido elevada¹⁰⁴(C).

Em pacientes que apresentaram bloqueio de ramo bifascicular como complicação do infarto agudo do miocárdio, o desaparecimento do bloqueio na evolução foi um preditor de sobrevivência (aumento de 50%). Tais pacientes tinham como características intervalo HV anormal inicial, bloqueio de ramo bifascicular transitório e redução do intervalo HV anteriormente anormal¹⁰⁵(C).

A análise de pacientes com infarto agudo do miocárdio, bloqueio de ramo (42%) e falência cardíaca (35%) demonstrou que a mortalidade está associada ao bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau (aumento da mortalidade de 45%) ou à falência cardíaca (aumento de 24%). O marcapasso temporário não alterou a mortalidade hospitalar, mas com ele os episódios de bloqueio atrioventricular total tornaram-se eventos menos significativos do ponto de vista clínico nos pacientes que sobreviveram ao infarto agudo do miocárdio¹⁰⁶(B).

O implante de marcapasso definitivo não preveniu a morte súbita em pacientes com infarto agudo do miocárdio e bloqueio atrioventricular total, que retornaram ao ritmo sinusal mas permaneceram com dano na condução intraventricular (mortalidade de 50%). Tampouco se mostrou indicado naqueles assintomáticos e com bloqueio de ramo bifascicular persistente após bloqueio atrioventricular total em infarto agudo do miocárdio anterior¹⁰⁷(C).

Os bloqueios que mais comumente ocorrem em pacientes com infarto agudo do miocárdio são o bloqueio de ramo esquerdo (BRE) (38%) e o bloqueio de ramo direito (BRD) com bloqueio fascicular anterior esquerdo (34%). A progressão para

bloqueio de alto grau ocorre em 22% dos casos, sendo a mortalidade hospitalar de 28%. Pacientes com progressão para bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau (padrão do tipo Mobitz II) tiveram aumento da mortalidade de 24%. Aqueles que não fizeram uso contínuo do marcapasso tiveram incidência maior de morte súbita ou bloqueio recorrente de alto grau [aumento do risco absoluto (ARA) = 55%]. Os que apresentaram risco de desenvolver bloqueio de alto grau e os que sobreviveram ao bloqueio de alto grau após infarto agudo do miocárdio receberam o implante de marcapasso definitivo. Utilizar marcapasso nesse último caso (temporário e definitivo) reduz o risco de morte em 24,3%, beneficiando 1 a cada 4 pacientes tratados por 1 ano (RRA = 24,3%, IC 95% 2,9-45,7; NNT = 4, IC 95% 2-34)^{108,109}(**B**).

A mortalidade foi maior (13%) em pacientes com quadro clínico de infarto agudo do miocárdio e grau elevado de bloqueio atrioventricular (presença de bloqueio atrioventricular de 2º grau do tipo Mobitz II e bloqueio atrioventricular de 3º grau), com duração mínima de 90 minutos (17% dos casos), comparada com pacientes que não apresentam bloqueio atrioventricular¹⁰⁵(**B**). Entretanto, a principal causa de morte foi a falência primária do miocárdio, o que explica por que o implante de marcapasso nesses pacientes não reduz a mortalidade a longo prazo^{110,111}(**B**).

Em pacientes que duas semanas após infarto agudo do miocárdio persistiram com BRD isolado ou associado a bloqueio fascicular anterior ou posterior do ramo esquerdo, a mortalidade foi semelhante com ou sem marcapasso em 5 anos¹¹¹(**B**).

A mortalidade súbita de pacientes com infarto agudo do miocárdio que tiveram bloqueio atrioventricular total transitório foi semelhante em pacientes submetidos ou não a implante de marcapasso profilático após infarto agudo do miocárdio. Comparando aqueles com e sem BRD como complicação após infarto agudo do miocárdio, verificou-se que a mortalidade foi superior naqueles com bloqueio (ARA = 22,1%). O implante de marcapasso nesses pacientes não melhorou a mortalidade hospitalar. Em portadores de bloqueio de ramo, a mortalidade após 15 meses foi inferior à mortalidade hospitalar (RRA = 20,5%) e a principal causa foi a falência cardíaca e não a arritmia. Além disso, não houve diferença na incidência de arritmias entre os pacientes com ou sem bloqueio de ramo¹¹²(**B**).

Não houve redução da mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio e BRD agudo ou bloqueio de ramo de ocorrência desconhecida submetidos a implante de marcapasso ou com BRD crônico sem implante. Não há variáveis clí-

nicas ou eletrocardiográficas que permitam prever a indicação profilática do marcapasso nesses pacientes. As complicações atribuíveis ao procedimento podem ser: taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular que necessitam de cardioversão durante o procedimento, episódios recorrentes de taquicardia não sustentada que cessam após desligar o marcapasso, bloqueio atrioventricular total, febre (terceiro ou quarto dia de pós-operatório) e hematoma no local do implante em pacientes submetidos a trombólise¹¹³(**B**).

Em um ensaio clínico com a intenção de avaliar a necessidade do implante de marcapasso por bradicardia induzida pelos betabloqueadores após infarto agudo do miocárdio¹¹⁴(**B**), foi observado que, apesar de 93,2% dos pacientes infartados receberem alta hospitalar com prescrição de betabloqueadores, essa prescrição não foi mantida por muito tempo e geralmente apresentava-se como subdose: 37,5% utilizavam 25% da dose ideal preconizada e 27,5% utilizavam 50% da dose ideal preconizada. Portanto não houve necessidade de discutir o uso de marcapasso definitivo por causa de bradicardia induzida por betabloqueadores em até 3 semanas após a alta hospitalar¹¹⁵(**B**).

Apesar da frequência e da gravidade do bloqueio atrioventricular de alto grau associado ao infarto agudo do miocárdio, a causa principal de mortalidade nesses pacientes não é o bloqueio, e sim a falência cardíaca. O implante de marcapasso definitivo não reduz a mortalidade a longo prazo (**B**) e aumenta o risco de complicações, inclusive hemorrágicas, em decorrência do uso frequente de trombólise nesses pacientes.

Recomendação:

1. O marcapasso está indicado para bloqueios atrioventriculares de 2º e 3º grau que se tornam persistentes na evolução do infarto agudo do miocárdio, com recomendações idênticas às dos pacientes sem infarto agudo do miocárdio (**B**).
2. Em pacientes com indicação de marcapasso definitivo por bloqueio atrioventricular de 2º e 3º grau, com FE ventricular esquerda $\leq 35\%$ e estimulação de ventrículo direito estimada $\geq 40\%$, deve-se considerar a possibilidade do uso de um dispositivo que incorpore a função antibradicardia e de ressincronização (TRC-P) isolada ou associada a um CDI (TRC-D) (**B**).
3. O marcapasso não está indicado após a resolução de bloqueio atrioventricular de alto grau ou bloqueio atrioventricular total (15 dias) complicando a fase aguda do infarto agudo do miocárdio (**D**).

QUAL A UTILIDADE DOS MARCAPASSOS NA PREVENÇÃO DE TAQUIARRITMIAS ATRIAIS?

Portadores de bloqueio atrioventricular com história de taquiarritmia atrial receberam implantes de marcapasso com três modalidades distintas de programação:

- dupla-câmara responsivo – DDDR, com mudança automática de modo (MS, do inglês *mode switching*);
- dupla-câmara responsivo – DDDR no modo convencional (MC), com limite de frequência máxima;
- marcapasso de câmara única, ventricular responsivo – VVIR.

No acompanhamento de 3 meses, os modos DDDR MS e DDDR MC mostraram-se superiores ao VVIR no desempenho de atividades físicas e na percepção do bem-estar. O DDDR MS foi preferido pelos pacientes, que revelaram satisfação 37% superior à obtida com os marcapassos DDDR MC e VVIR. A interrupção precoce do período de avaliação em decorrência de eventos adversos foi menor no modo DDDR MS, com redução de 16% em comparação com o modo DDDR MC e de 30% em relação ao modo VVIR¹¹⁶(B).

Em indivíduos com síndrome bradi-taquicardia e episódios de fibrilação atrial ou taquicardia atrial, realizou-se o implante de marcapasso DDDR com três algoritmos de estimulação atrial preventiva para arritmias atriais e dois de estimulação antitaquicardia para reversão de taquiarritmias atriais detectadas. No acompanhamento de 3 meses, observou-se que a detecção de episódios de taquicardia atrial/fibrilação atrial foi precisa e segura em 99,9% dos episódios e em 54% houve reversão com sucesso dessas taquiarritmias atriais. Entretanto, esse modo de estimulação não se fez acompanhar de redução da duração e da frequência dos episódios de taquiarritmias atriais¹¹⁷(B). Utilização de estimulação antitaquicardia não suprime a síndrome bradi-taquicardia ao ser comparada com marcapasso DDDR em acompanhamento de 3 anos¹¹⁸(B).

Em acompanhamento de 6 meses, pacientes com antecedentes de taquiarritmia atrial submetidos a implante de marcapasso definitivo DDDR MS, em que há elevação da frequência até 120 bpm (*overdrive pacing* após MS) quando ocorre reversão das taquiarritmias atriais para ritmo sinusal, não apresentaram diferenças na incidência de taquiarritmias atriais, na gravidade dos sintomas e na qualidade de vida com a função *overdrive* ligada ou desligada após MS¹¹⁹(B).

Na prevenção de taquiarritmias atriais, incluindo a fibrilação e o *flutter* atriais, na comparação de marcapassos implantados em dois sítios distintos (septo atrial direito ou localização não septal), com e sem o uso de algoritmos de estimulação atrial preventiva para arritmias atriais, em 6 meses de acompanhamento, não se constatou redução da frequência de taquicardias atriais, apesar de haver redução das extrassístoles atriais¹²⁰(B).

Em pacientes com taquicardia atrial recorrente acompanhados por 6 meses, na comparação entre o implante de marcapasso de dupla-câmara convencional e o marcapasso de dupla-câmara associado a algoritmos de prevenção de taquicardia atrial, não houve diferenças no número e na duração de episódios de taquiarritmia atrial. O subgrupo com condução atrioventricular preservada beneficiou-se do algoritmo antitaquicardia¹²¹(B).

Em portadores de taquicardia atrial intermitente acompanhados por 4 meses, a comparação do uso de marcapasso com tratamento imediato da arritmia ou com atraso de 30 minutos no acionamento demonstrou aumento do sucesso terapêutico e da porcentagem de taquicardia atrial organizada (duração média do ciclo ≥ 200 ms), com o acionamento imediato do marcapasso. Não houve diferenças no número e na duração dos sintomas nas duas formas de tratamento¹²²(B).

Os marcapassos de nova geração podem adotar diferentes formas de tratamento de taquiarritmias atriais (estimulação antitaquicardia), como os modos *Rampa* (pulsos emitidos de forma decrescente) e *Burst+* (pulsos constantes seguidos por até dois estímulos extras). Em portadores de doença do nó sinusal com episódios de taquicardia atrial (72,6%), durante 1 ano de acompanhamento, esses dois modos de estimulação apresentaram sucesso global de 40%. Todavia, o modo *Rampa* aumentou a taxa de reversão da arritmia em 7%, quando comparado com o modo *Burst+*, além de fazê-lo mais rapidamente. A qualidade de vida e o número de sintomas melhoraram em toda a amostra do estudo, sobretudo nos pacientes em que a eficácia na reversão das arritmias atriais com estimulação antitaquicardia foi superior a 60%¹²³(B).

No tratamento de taquiarritmias atriais recorrentes (quando um novo episódio arritmico ocorre 10 minutos após o término do anterior), o uso por 2 meses de marcapasso com estimulação atrial preventiva e frequência de 90 bpm ou 120 bpm preveniu 37% dos episódios de taquiarritmia atrial e também reduziu o número de arritmias atriais¹²⁴(B).

Pacientes sem história de taquicardia ou fibrilação atriais tiveram marcapasso de dupla-câmara implantado e programado para detectar episódios

de frequência atrial elevada (> 190 bpm). Em seguida foram divididos em dois grupos: com o algoritmo de *overdrive pacing atrial* (OPA) ligado (marcapasso dispara curtos episódios de estimulação atrial rápida com frequência acima da taquicardia atrial com a finalidade de revertê-la) ou desligado. A sensibilidade foi de 51% na detecção de taquiarritmias atriais com a frequência > 190 bpm, porém a especificidade na detecção dessas taquiarritmias foi de 40% com o OPA ligado e 100% quando desligado¹²⁵(B).

Recomendação: Marcapassos de dupla-câmara utilizados no tratamento das bradicardias também são úteis em pacientes com taquiarritmias atriais associadas, quando são capazes de identificar e tratar episódios de frequência atrial elevada, desde que os algoritmos específicos antitaquicardia sejam ligados. Tais algoritmos são especialmente benéficos quando a condução atrioventricular é preservada (B).

COMO ESTRATIFICAR O RISCO DE MORTE SÚBITA NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA?

Em pacientes com cardiomiopatia chagásica, quatro fatores aumentam significativamente o risco de morte: classe funcional III-IV, cardiomegalia na radiografia de tórax, piora da função ventricular esquerda (ecocardiograma ou ventriculografia), e taquicardia ventricular não sustentada em Holter de 24 horas. O modelo preditor de mortalidade nesses pacientes pode ser baseado na presença de sintomas de insuficiência cardíaca, expressa pela classe funcional III-IV, na disfunção ventricular, expressa pela cardiomegalia (radiografia de tórax), na contratilidade do ventrículo esquerdo reduzida e/ou no aumento do diâmetro dessa câmara (ecocardiograma), e na instabilidade elétrica ventricular, expressa pela presença de taquicardia ventricular não sustentada (Holter)¹²⁶(B).

Pacientes com cardiopatia chagásica podem ter morte súbita em 10% dos casos, de acordo com os sintomas: 47,4% têm síncope, segundo a classe funcional (48,7% em classe I e 35,9% em classe II), e 80,8% têm distúrbio de condução (bloqueio atrioventricular, bloqueio fascicular ou bloqueio de ramo). O estudo eletrofisiológico detecta disfunção do nó sinusal em 3,8%, com intervalo HV normal em 76,9% dos casos. A estimulação ventricular programada induz arritmia em 62,8% dos pacientes, sendo a cardioversão elétrica necessária em 52% dos casos induzidos. Durante o acompanhamento ocorrem 28,2% de mortes, sendo 72,7% por morte súbita. A indução

de taquicardia no estudo eletrofisiológico é preditora de taquicardia ventricular sustentada em 98% quando positiva e em 24% quando negativa. A taquicardia ventricular sustentada, por sua vez, prediz eventos cardíacos em 63% quando positivo e em 80% quando negativo, e mortalidade cardíaca em 46% dos casos quando positiva e em 85% quando negativa¹²⁷(B).

Pacientes com cardiopatia chagásica e arritmias ventriculares (todos com > 10 batimentos ventriculares prematuros por hora, 62% com > 100 por hora, 62% com taquicardia ventricular não sustentada e 46% com ambas as alterações) submetidos a teste de exercício, que desenvolvem taquicardia (sustentada ou não), têm índice significativamente maior de morte súbita que pacientes com teste negativo¹²⁸(B).

A comparação da ocorrência de arritmias ventriculares em pacientes chagásicos e não chagásicos em uso de CDI, no acompanhamento de 55 meses, demonstra aumento do risco em pacientes chagásicos de 40% (NNH = 2)¹²⁹(B).

Durante acompanhamento de 5 anos, pacientes com quadro de cardiomiopatia chagásica, avaliados quanto a parâmetros estudados pelo ECG e ecocardiograma, revelam que a dispersão do intervalo QT¹³⁰(B) e a dimensão sistólica final ventricular esquerda^{130,131}(B) são variáveis preditores de morte súbita. Outros preditores frequentes são: FE, ondas Q patológicas, contrações ventriculares prematuras, e bloqueio fascicular anterior esquerdo¹³⁰(B).

Durante acompanhamento de 4 anos, os portadores de cardiopatia chagásica apresentaram morte de etiologia cardíaca ou por taquicardia ventricular em 34% dos casos. Aneurisma apical (HR = 3,7), baixa FE (HR = 4,6) e incidência de contrações ventriculares prematuras > 614 em 24 horas (HR = 6,1) são preditores, na análise multivariada, dos desfechos cardíacos. No acompanhamento, a classe funcional piorou em 42% dos casos e a FE apresentou redução em 60,6%, representando redução na média de $4,3 \pm 4,6\%$ ao ano. Algumas variáveis preditoras de aumento da mortalidade são: sexo masculino [risco relativo (RR) = 2,6], classe funcional > 1 (RR = 3,5), classificação Los Andes III (RR = 3,6), onda Q anômala, e taquicardia ventricular. E estimando a sensibilidade e a especificidade: diâmetro sistólico final no ventrículo esquerdo > 2,8 mm, sensibilidade de 100% e especificidade de 56,2%; diâmetro diastólico final no ventrículo esquerdo > 4,9 mm, sensibilidade de 81,2% e especificidade de 62,5%; FE ventricular esquerda < 62%, sensibilidade de 56,2% e especificidade de 81,2%; e contrações ventriculares prematuras em 24 horas

> 614, sensibilidade de 82,4% e especificidade de 84,8%¹³²(B).

Em portadores de cardiomiopatia chagásica submetidos ao uso de CDI associado a amiodarona, episódios de arritmia ocorrem em 70% dos pacientes, dos quais 64% recebem choques apropriados, ocorrendo 34% de óbitos, sendo 7% de morte súbita e 93% de insuficiência cardíaca. O número de choques é fator preditor de mortalidade. No total foram liberadas 5.211 terapias, sendo 3.671 estimulação antitaquicardia (70%) e 1.540 choques apropriados (30%). O risco de taquicardia ventricular sustentada e de taquicardia ventricular está aumentado em pacientes com disfunção ventricular sistólica (26% e 13%, respectivamente). A probabilidade de sobrevida em 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos e 5 anos é de 82%, 73%, 60%, 50% e 27%, respectivamente. A probabilidade de sobrevida para pacientes que recebem mais que a média de 4 choques por mês é de 75% em 30 dias e de 19% em 60 dias, em comparação com aqueles com ≤ 4 choques por mês, que é de 97% em 30 dias, de 96% em 120 dias, de 94% em 270 dias, e de 89% em 360 dias de acompanhamento¹³³(B).

Em 3 anos de acompanhamento de pacientes com cardiomiopatia chagásica, a taxa de óbitos de 29% dos pacientes decorre de morte súbita ou de insuficiência cardíaca, sendo a sobrevida relacionada à maior FE ventricular esquerda (> 40%) e à menor classe funcional (I-II). Em 1 ano e 3 anos de acompanhamento, a sobrevida é de 100% e 78%, respectivamente, em pacientes com taquicardia ventricular não sustentada, e de 85% e 78%, respectivamente, na taquicardia ventricular sustentada, sendo essa diferença não significativa. Para um valor < 38% de FE ventricular esquerda, a predição de morte tem sensibilidade de 81% e especificidade de 80%, e ponto de corte em 40%, com sensibilidade e especificidade de 73%. A sobrevida em 1 ano e 3 anos é de 95% e 92%, respectivamente, em pacientes com FE de 40%; de 90% e 60%, respectivamente, na faixa de 30% a 39%; e de 87% e 0% em pacientes com FE < 30%, sendo essa diferença significativa. O mesmo ocorre com o risco de morte súbita¹³⁴(B).

O tratamento da cardiomiopatia chagásica utilizando CDI, em 1 ano de acompanhamento, revela mortalidade cardíaca de 2%, sendo a mortalidade maior em pacientes com aumento do risco de fibrilação atrial (ARA = 10%), com FE ventricular esquerda menor (ARA = 23%) e pior classe funcional (III-IV) (ARA = 18%). Na análise multivariada, idade > 65 anos e FE < 30% são preditores do risco de morte nesses pacientes. A sobrevida global em 12 meses e 18 meses é de 92,2% e 84,4%, respectivamente¹³⁵(B).

Avaliando-se a eficácia dos CDIs em pacientes com doença de Chagas, 50% dos choques são apropriados e 11% são inapropriados, sendo a mortalidade de 7,1%. A classe funcional III é preditora de pior prognóstico (HR = 3,09), mas FE ventricular (HR = 0,9) e número baixo de choques (HR = 0,23) são preditores de sobrevida. O diâmetro ventricular esquerdo final é preditor de choques apropriados (HR = 1,032)¹³⁶(B).

Recomendação: Os pacientes com cardiomiopatia chagásica devem ser estratificados segundo modelo preditor de mortalidade, baseando-se na presença de sintomas de insuficiência cardíaca (expresso pela classe funcional III-IV), disfunção ventricular (expressa pela cardiomegalia avaliada na radiografia de tórax), contratilidade ventricular reduzida e/ou aumento do diâmetro do ventrículo esquerdo (avaliados pelo ecocardiograma), e instabilidade elétrica ventricular (expressa pela taquicardia ventricular não sustentada no Holter) (B).

REFERÊNCIAS

1. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009 – a World Society of Arrhythmia's Project. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(8):1013-27.
2. Dickinson O, Chen LY, Francis GS. Atrial fibrillation and heart failure: intersecting populations, morbidities, and mortality. *Heart Fail Rev.* 2014 May;19(3):285-93.
3. Monfredi O, Dobrzynski H, Mondal T, Boyett MR, Morris GM. The anatomy and physiology of the sinoatrial node—a contemporary review. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Nov;33(11):1392-406.
4. Lamas GA, Lee K, Sweeney M, Leon A, Yee R, Ellenbogen K, Greer S, Wilber D, Silverman R, Marinichak R, Bernstein R, Mittleman RS, Lieberman EH, Sullivan C, Zorn L, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Goldman L. The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am Heart J.* 2000 Oct;140(4):541-51.
5. Semelka M, Gera J, Usman S. Sick sinus syndrome: a review. *Am Fam Physician.* 2013 May 15;87(10):691-6.
6. Benson DW, Wang DW, Dymont M, Knilans TK, Fish FA, Strieper MJ, Rhodes TH, George AL Jr. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest.* 2003 Oct;112(7):1019-28.
7. Jones SA, Boyett MR, Lancaster MK. Declining into failure: the age-dependent loss of the L-type calcium channel within the sinoatrial node. *Circulation.* 2007;115(10):1183-90.
8. Yeh YH, Burstein B, Qi XY, Sakabe M, Chartier D, Comtois P, Wang Z, Kuo CT, Nattel S. Funny current down regulation and sinus node dysfunction associated with atrial tachyarrhythmia: a molecular basis for tachycardia-bradycardia syndrome. *Circulation.* 2009 Mar 31;119(12):1576-85.
9. Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs.

- Electrophysiological remodeling. *Circulation*. 1996;94(11):2953-60.
10. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, Kalman JM. Electrical remodeling of the atria associated with paroxysmal and chronic atrial flutter. *Circulation*. 2000;102(15):1807-13.
 11. Mangrum JM, DiMarco JP. The evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med*. 2000;342(10):703-9.
 12. Gauer RL. Evaluation of syncope. *Am Fam Physician*. 2011;84(6):640-50.
 13. Assar MD, Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Optimal duration of monitoring in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol*. 2003;92(10):1231-3.
 14. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ*. 2004;329(7461):336-41.
 15. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 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 Aug;34(29):2281-329.
 16. Sivakumaran S, Krahn AD, Klein GJ, Finan J, Yee R, Renner S, Skanes AC. A prospective randomized comparison of loop recorders versus Holter monitors in patients with syncope or presyncope. *Am J Med*. 2003;115(1):1-5.
 17. Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, Mitro P, Mohii-Oskarsson A, Pasquié JL, Ramanna H, Schwertfeger F, Ventura R, Voulgaraki D, Garutti C, Stolt P, Linker NJ; PICTURE Study Investigators. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace*. 2011 Feb;13(2):262-9.
 18. Jahangir A, Shen WK, Neubauer SA, Ballard DJ, Hammill SC, Hodge DO, Lohse CM, Gersh BJ, Hayes DL. Relation between mode of pacing and long-term survival in the very elderly. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Apr;33(5):1208-16.
 19. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, Boni L, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome. *Am J Cardiol*. 1998 Nov 15;82(10):1205-9.
 20. Gregoratos G. Indications and recommendations for pacemaker therapy. *Am Fam Physician*. 2005;71(8):1563-70.
 21. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK, Marinchak RA, Estes NA 3rd, Mitchell GE, Lieberman EH, Mangione CM, Goldman L. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pacemaker Selection in the Elderly Investigators*. *N Engl J Med*. 1998 Apr 16;338(16):1097-104.
 22. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators*. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1385-91.
 23. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, Roberts RS, Gent M, Yusuf S, Gillis AM, Tang AS, Talajic M, Klein GJ, Newman DM. *Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up*. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):357-62.
 24. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehler F, Freedman RA, Estes NA 3rd, Greenspon A, Goldman L; Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1854-62.
 25. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA, Lee KL, Skene AM, Schron EB, Skehan JD, Goldman L, Roberts RS, Camm AJ, Yusuf S, Connolly SJ. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):11-7.
 26. Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S, Møller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, Mortensen LS, Nielsen T, Asklund M, Friis EV, Christensen PD, Simonsen EH, Eriksen UH, Jensen GV, Svendsen JH, Toff WD, Healey JS, Andersen HR; DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J*. 2011 Mar;32(6):686-96.
 27. Shurrab M, Elitzur Y, Healey JS, Gula L, Kaoutskaia A, Israel C, Lau C, Crystal E. VDD vs DDD pacemakers: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2014 Nov;30(11):1385-91.
 28. Pürerfellner H, Brandt J, Israel C, Sheldon T, Johnson J, Tscheliessnigg K, Sperzel J, Boriani G, Puglisi A, Milasinovic G. Comparison of two strategies to reduce ventricular pacing in pacemaker patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008 Feb;31(2):167-76.
 29. Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S, Møller M, Riahi S, Dalsgaard D, Mortensen LS, Nielsen T, Asklund M, Friis EV, Christensen PD, Simonsen EH, Eriksen UH, Jensen GV, Svendsen JH, Toff WD, Healey JS, Andersen HR; DANPACE Investigators. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing. *Europace*. 2012 May;14(5):682-9.
 30. Murakami Y, Tsuboi N, Inden Y, Yoshida Y, Murohara T, Ihara Z, Takami M. Difference in percentage of ventricular pacing between two algorithms for minimizing ventricular pacing: results of the IDEAL RVP (Identify the Best Algorithm for Reducing Unnecessary Right Ventricular Pacing) study. *Europace*. 2010 Jan;12(1):96-102.
 31. Pioger G, Leny G, Nitzsché R, Ripart A. AAI-safeR limits ventricular pacing in unselected patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 Jan;30 Suppl 1:S66-70.

32. Ng Kam Chuen MJ, Kirkfeldt RE, Andersen HR, Nielsen JC. Syncope in paced patients with sick sinus syndrome from the DANPACE trial: incidence, predictors and prognostic implication. *Heart*. 2014 Jun;100(11):842-7.
33. Calkins H, Awtry EH, Bunch TJ, Kaul S, Miller JM, Tedrow UB. COCATS 4 Task Force 11: Training in Arrhythmia Diagnosis and Management, Cardiac Pacing, and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 5; 65(17):1854-65.
34. Martinelli Filho M, Zimerman 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.
35. Kühne M, Schaer B, Kaufmann C, Moulay N, Cron T, Cueni T, Weiss P, Schindler C, Sticherling C, Osswald S. A randomized trial comparing two different approaches of pacemaker selection. *Europace*. 2007 Dec;9(12):1185-90. Epub 2007 Oct 19.
36. Udo EO, van Hemel NM, Zuithoff NP, Nijboer H, Taks W, Doevendans PA, Moons KG. Long term quality-of-life in patients with bradycardia pacemaker implantation. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):2159-63.
37. Dretzke J, Toff WD, Lip GY, Raftery J, Fry-Smith A, Taylor R. Dual chamber versus single chamber ventricular pacemakers for sick sinus syndrome and atrioventricular block. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003710.
38. Kılıçaslan B, Vatansver Ağca F, Kılıçaslan EE, Kinay O, Tigen K, Cakır C, Nazlı C, Ergene O. Comparison of DDD versus VVIR pacing modes in elderly patients with atrioventricular block. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012 Jun; 40(4):331-6.
39. Naegeli B, Kurz DJ, Koller D, Straumann E, Furrer M, Maurer D, Minder E, Bertel O. Single-chamber ventricular pacing increases markers of left ventricular dysfunction compared with dual-chamber pacing. *Europace*. 2007 Mar; 9(3):194-9.
40. Castelnovo E, Stein K, Pitt M, Garside R, Payne E. The effectiveness and cost-effectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005 Nov;9(43):iii, xi-xiii, 1-246.
41. Mymin D, Mathewson FA, Tate RB, Manfreda J. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. *N Engl J Med*. 1986 Nov 6;315(19):1183-7.
42. Kim YH, O'Nunain S, Trouton T, Sosa-Suarez G, Levine RA, Garan H, Ruskin JN. Pseudo-pacemaker syndrome following inadvertent fast pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993 Apr;4(2):178-82.
43. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996 May;19(5):747-51.
44. Connelly DT, Steinhaus DM. Mobitz type I atrioventricular block: an indication for permanent pacing? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996 Mar;19(3):261-4.
45. Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Rosen KM. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. *Circulation*. 1974 Apr;49(4):638-46.
46. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. *Acta Med Scand*. 1976;200(6):457-63.
47. Gadboys HL, Wisoff G, Litwak RS. Surgical treatment of complete heart block. An analysis of 36 cases. *JAMA*. 1964;189:97-2.
48. Pinsky WW, Gillette PC, Garson A Jr, McNamara DG. Diagnosis, management, and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. *Pediatrics*. 1982 Jun;69(6):728-33.
49. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *N Engl J Med*. 1987 Apr 2;316(14):835-9.
50. Hofschire PJ, Nicoloff DM, Moller JH. Postoperative complete heart block in 64 children treated with and without cardiac pacing. *Am J Cardiol*. 1977 Apr;39(4):559-62.
51. Gontijo ED, Magnani C. [Quality of life in Chagas disease patients submitted to artificial cardiac pacemaker implantation]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39 Suppl 3:126-9.
52. Rincon LG, Rocha MO, Pires MT, Oliveira BG, Barros V da C, Barros MV, Ribeiro AL. [Clinical profile of Chagas and non-Chagas' disease patients with cardiac pacemaker]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006 May-Jun;39(3):245-9.
53. Arce M, Van Grieken J, Femenía F, Arrieta M, McIntyre WF, Baranchuk A. Permanent pacing in patients with Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Dec;35(12): 1494-7.
54. Da Matta JA, Aras R Jr, de Macedo CR, da Cruz CG, Netto EM. Stroke correlates in chagasic and non-chagasic cardiomyopathies. *PLoS One*. 2012;7(4):e35116.
55. Chokshi SK, Sarmiento J, Nazari J, Mattioni T, Zheutlin T, Kehoe R. Exercise-provoked distal atrioventricular block. *Am J Cardiol*. 1990 Jul 1;66(1):114-6.
56. Medeiros A, Iturralde P, Millán F, Colín L, Cruz F, González Hermosillo JA, Méndez A. A complete atrioventricular block during exertion. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1999 May-Jun;69(3):250-7.
57. Rumoroso JR, Montes Orbe PM, Cembellín JC, Pérez-García P, González-Liébana J, Gómez-Varela S, Bodegas A, Barrenetxea JI. Exercise-induced atrioventricular block. Significance of the ischemic component. Report of 4 new cases. *Rev Esp Cardiol*. 1997 Apr;50(4):278-82.
58. Charles R, Holt S, Kay JM, Epstein EJ, Rees JR. Myocardial ultrastructure and the development of atrioventricular block in Kearns-Sayre syndrome. *Circulation*. 1981 Jan;63(1): 214-9.
59. Smithen CS, Brown KG, Sowton E. Congenital complete atrio-ventricular block in Ehlers-Danlos syndrome with demonstration of the site of block by His bundle electrogram. *Guys Hosp Rep*. 1971;120(4):355-64.
60. James TN. Observations on the cardiovascular involvement, including the cardiac conduction system, in progressive muscular dystrophy. *Am Heart J*. 1962 Jan; 63:48-56.
61. Grigg L, Kertes P, Hunt D, Goble A, Pitt A, Boxall J, Hale G. The role of permanent pacing after anterior myocardial infarction complicated by transient complete atrioventricular block. *Aust N Z J Med*. 1988 Aug;18(5):685-8.

62. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, Wohl B, Williams K. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol.* 1982;50:1316-22.
63. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donato P; International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation.* 2001;104:2045-50.
64. Ho RT, Stopper M, Koka AR. Alternating bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:223-6.
65. Wu D, Denes P, Dhingra RC, Amat YLF, Wyndham CR, Chuquimia R, Rosen KM. Electrophysiological and clinical observations in patients with alternating bundle branch block. *Circulation.* 1976;53:456-64.
66. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, Kauffman S. Natural history of 'high-risk' bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med.* 1982;307:137-43.
67. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA.* 2002 Mar 13;287(10):1308-20.
68. Qintar M, Morad A, Alhawasli H, Shorbaji K, Firwana B, Essali A, Kadro W. Pacing for drug-refractory or drug-intolerant hypertrophic cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May 16;5:CD008523.
69. Montijano Cabrera AM, Bouzas Zubeldía B, Penas Lado M, McKenna WJ. Therapeutic approaches in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol.* 2001 Nov;54(11):1311-26.
70. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, Allison TG, Tajik AJ. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Feb; 29(2):435-41.
71. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Jeanrenaud X, Rydén L. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *PIC Study Group. Eur Heart J.* 1997 Aug;18(8):1249-56.
72. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Aebischer N, Gadler F, Rydén L. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group. Europace.* 1999 Apr; 1(2):77-84.
73. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Rydén L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *PIC Study Group. Pacing In Cardiomyopathy. Am J Cardiol.* 1999 Mar 15;83(6):903-7.
74. Gadler F, Linde C, Rydén L. Rapid return of left ventricular outflow tract obstruction and symptoms following cessation of long-term atrioventricular synchronous pacing for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999 Feb 15;83(4):553-7.
75. Gadler F, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Aliot E, Chojnowska L, Guize L, Gras D, Jeanrenaud X, Kappenberger L. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. *PIC study group. Pacing In Cardiomyopathy. Eur Heart J.* 1999 Jul;20 (14):1044-50.
76. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation.* 1999 Jun 8;99(22):2927-33.
77. Brignole M. Neurally-mediated syncope. *Ital Heart J.* 2005 Mar;6(3):249-55.
78. Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, Raj SR, Krahn AD, Morillo CA, Stewart JM, Sutton R, Sandroni P, Friday KJ, Hachul DT, Cohen MI, Lau DH, Mayuga KA, Moak JP, Sandhu RK, Kanjwal K. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm.* 2015 Jun;12(6):e41-63.
79. Sheldon RS, Gent M, Roberts RS, Connolly SJ. North American Vasovagal Pacemaker Study: study design and organization. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997 Mar;20(3 Pt 2): 844-8.
80. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jan;33(1):16-20.
81. Flammang D, Antiel M, Church T, Chassing A, Hamani D, Donal E, Waynberger M. Is a pacemaker indicated for vasovagal patients with severe cardioinhibitory reflex as identified by the ATP test? A preliminary randomized trial. *Europace.* 1999 Apr;1(2):140-5.
82. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation.* 2000 Jul 18;102(3):294-9.
83. Raviele A, Giada F, Sutton R, Alboni P, Brignole M, Del Rosso A, Di Girolamo E, Luise R, Menozzi C. The vasovagal Syncope and pacing (Synpace) trial: rationale and study design. *Europace.* 2001 Oct;3(4):336-41.
84. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Specca G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M; Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J.* 2004 Oct;25(19):1741-8.
85. Deharo JC, Brunetto AB, Bellocchi F, Barbonaglia L, Occhetta E, Fasciolo L, Bocchiardo M, Rognoni G. DDDR pacing driven by contractility versus DDI pacing in vasovagal syncope: a multicenter, randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jan;26(1 Pt 2):447-50.
86. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M; VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA.* 2003 May 7;289(17):2224-9.

87. Occhetta E, Bortnik M, Audoglio R, Vassanelli C; INVASY Study Investigators. Closed loop stimulation in prevention of vasovagal syncope. Inotropy Controlled Pacing in Vasovagal Syncope (INVASY): a multicentre randomized, single blind, controlled study. *Europace*. 2004 Nov;6(6):538-47.
88. Brignole M. International study on syncope of uncertain aetiology 3 (ISSUE 3): pacemaker therapy for patients with asystolic neurally-mediated syncope: rationale and study design. *Europace*. 2007 Jan;9(1):25-30.
89. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012 May 29;125(21):2566-71.
90. Sutton R, Ungar A, Sgobino P, Russo V, Massa R, Melissano D, Beiras X, Bottoni N, Ebert HH, Francese M, Jorfida M, Giuli S, Moya A, Andresen D, Brignole M; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Cardiac pacing in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: effectiveness analysis from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3) Registry. *Europace*. 2014 Apr;16(4):595-9.
91. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, Jatene AD. "Cardioneuroablation"--new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005 Jan;7(1):1-13.
92. Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, Lobo TJ, Pachon JC, Santillana TG. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace*. 2011 Sep;13(9):1231-42.
93. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Währborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace*. 2007 Oct;9(10):932-6. Epub 2007 Sep 5.
94. McIntosh SJ, Lawson J, Bexton RS, Gold RG, Tynan MM, Kenny RA. A study comparing VVI and DDI pacing in elderly patients with carotid sinus syndrome. *Heart*. 1997 Jun;77(6):553-7.
95. McLeod CJ, Trusty JM, Jenkins SM, Rea RF, Cha YM, Espinosa RA, Friedman PA, Hayes DL, Shen WK. Method of pacing does not affect the recurrence of syncope in carotid sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Jul;35(7):827-33.
96. Kenny RA. SAFE PACE 2: Syncope and Falls in the Elderly--Pacing and Carotid Sinus Evaluation: a randomized controlled trial of cardiac pacing in older patients with falls and carotid sinus hypersensitivity. *Europace*. 1999 Jan;1(1):69-72.
97. Ryan DJ, Nick S, Colette SM, Roseanne K. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre, randomised control trial (Safespace 2). *Heart*. 2010 Mar;96(5):347-51.
98. Parry SW, Steen N, Bexton RS, Tynan M, Kenny RA. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart*. 2009 Mar;95(5):405-9.
99. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 1;38(5):1491-6.
100. Romme JJ, Reitsma JB, Black CN, Colman N, Scholten RJ, Wieling W, Van Dijk N. Drugs and pacemakers for vasovagal, carotid sinus and situational syncope. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD004194.
101. Trappe HJ, Gummert J. Current pacemaker and defibrillator therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 May;108(21):372-9; quiz 380.
102. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NA 3rd, Ferguson TB Jr, Hammill SC, Karasik PE, Link MS, Marine JE, Schoenfeld MH, Shanker AJ, Silka MJ, Stevenson LW, Stevenson WG, Varosy PD; 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 Jan 22;61(3):e6-75.
103. Narvas RM, Kilgour JM, Basu SK. Heart block in acute myocardial infarction: prognostic factors and role of transvenous catheter pacemaker. *Can Med Assoc J*. 1970 Jan 17;102(1):55-9.
104. Lopez JF, Mori M, Baltzan BL. Myocardial infarction and complete heart block. *Can Med Assoc J*. 1970 Apr 11;102(7):705-8.
105. Lichstein E, Gupta PK, Chadda KD. Long-term survival of patients with incomplete bundle-branch block complicating acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1975 Sep;37(9):924-30.
106. Nimetz AA, Shubrooks SJ Jr, Hutter AM Jr, DeSanctis RW. The significance of bundle branch block during acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1975 Oct;90(4):439-44.
107. Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J*. 1977 Feb;39(2):186-9.
108. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, Atkins JM, Scheinman MM, DeSanctis RW, Hutter AH Jr, Yeatman L, Rubenfire M, Pujura C, Rubin M, Morris JJ. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality, and one-year follow-up. *Circulation*. 1978 Oct;58(4):679-88.
109. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, Atkins JM, Scheinman MM, DeSanctis RW, Hutter AH Jr, Yeatman L, Rubenfire M, Pujura C, Rubin M, Morris JJ. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 2. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation*. 1978 Oct;58(4):689-99.
110. Tans AC, Lie KI, Durrer D. Clinical setting and prognostic significance of high degree atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction: a study of 144 patients. *Am Heart J*. 1980 Jan;99(1):4-8.

111. Watson RD, Glover DR, Page AJ, Littler WA, Davies P, de Giovanni J, Pentecost BL. The Birmingham Trial of permanent pacing in patients with intraventricular conduction disorders after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1984 Sep;108(3 Pt 1):496-501.
112. Alpmann A, Güldal M, Erol C, Akgün G, Kervancioglu C, Sonel A, Akyol T. The role of arrhythmia and left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction and bundle branch block. *Jpn Heart J*. 1993 Mar;34(2):145-57.
113. Roth A, Borsuk Y, Keren G, Sheps D, Glick A, Reicher M, Laniado S. Right bundle branch block of unknown age in the setting of acute anterior myocardial infarction: an attempt to define who should be paced prophylactically. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995 Aug;18(8):1496-508.
114. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Dyer A, Greenland P, Rosenberg Y, O'Rourke R, Shah PK, Smith S. Post-myocardial infarction beta-blocker therapy: the bradycardia conundrum. Rationale and design for the Pacemaker & beta-blocker therapy post-MI (PACE-MI) trial. *Am Heart J*. 2008 Mar;155(3):455-64.
115. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Dyer A, Rosenberg Y, O'Rourke R, Shah PK, Smith SC Jr; PACE-MI Investigators. Beta-blocker use following myocardial infarction: low prevalence of evidence-based dosing. *Am Heart J*. 2010 Sep;160(3):435-42.e1.
116. Kamalvand K, Tan K, Kotsakis A, Bucknall C, Sulke N. Is mode switching beneficial? A randomized study in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Aug;30(2):496-504.
117. Lee MA, Weachter R, Pollak S, Kremers MS, Naik AM, Silverman R, Tuzi J, Wang W, Johnson LJ, Euler DE; ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4;41(11):1926-32.
118. Gillis AM, Morck M, Exner DV, Sheldon RS, Duff HJ, Mitchell BL, Wyse GD. Impact of atrial antitachycardia pacing and atrial pace prevention therapies on atrial fibrillation burden over long-term follow-up. *Europace*. 2009 Aug;11(8):1041-7.
119. Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Prevention of immediate reinitiation of atrial tachyarrhythmias by high-rate overdrive pacing: results from a prospective randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Sep;14(9):954-9.
120. Padeletti L, Pürerfellner H, Adler SW, Waller TJ, Harvey M, Horvitz L, Holbrook R, Kempen K, Mugglin A, Hettrick DA; Worldwide ASPECT Investigators. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Nov;14(11):1189-95.
121. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, Poezevara Y, Marcon JL, Schoels W, Hidden-Lucet F, Barnay C; PIPAF Investigators. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace*. 2004 Sep;6(5):371-9.
122. Vollmann D, Kollet E, Lüthje L, Busse S, Unterberg C. Comparison of immediate and delayed automatic antitachycardia pacing for the termination of atrial tachyarrhythmias. *Europace*. 2005 May;7(3):248-54.
123. Gulizia M, Mangiameli S, Orazi S, Chiarandà G, Boriani G, Piccione G, DiGiovanni N, Colletti A, Puntrello C, Butera G, Vasco C, Vaccaro I, Scardace G, Grammatico A; PITAGORA (Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial arrhythmias) Investigators. Randomized comparison between Ramp and Burst+ atrial antitachycardia pacing therapies in patients suffering from sinus node disease and atrial fibrillation and implanted with a DDDR device. *Europace*. 2006 Jul;8(7):465-73.
124. Pürerfellner H, Ruitter JH, Widdershoven JW, Van Gelder IC, Urban L, Kirchhof CJ, Havlicek A, Kornet L; PMOP Investigators. Reduction of atrial tachyarrhythmia episodes during the overdrive pacing period using the post-mode switch overdrive pacing (PMOP) algorithm. *Heart Rhythm*. 2006 Oct;3(10):1164-71. Epub 2006 Jun 15.
125. Kohno R, Abe H, Oginosawa Y, Tamura M, Takeuchi M, Nagatomo T, Otsuji Y. Reliability and characteristics of atrial tachyarrhythmias detection in dual chamber pacemakers. *Circ J*. 2011;75(5):1090-7.
126. Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Dec;18(12):1236-40.
127. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, Correia Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology*. 1996 Nov-Dec;87(6):481-7.
128. de Paola AA, Gomes JA, Terzian AB, Miyamoto MH, Martinez Fo EE. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Br Heart J*. 1995 Sep;74(3):293-5.
129. Silva RM, Távora MZ, Gondim FA, Metha N, Hara VM, Paola AA. Predictive value of clinical and electrophysiological variables in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Arq Bras Cardiol*. 2000 Jul;75(1):33-47.
130. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD, Costa R, Scanavacca M, D'Avila A, Sosa E. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Nov; 23(11 Pt 2):1944-6.
131. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MO. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jan;22(1):82-8.
132. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation*. 2003 Jul 22; 108(3):305-12.
133. Benchimol Barbosa PR. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res*. 2007 Feb;40(2):167-78.
134. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Jul;104 Suppl 1:152-8.

135. Sarabanda AV, Marin-Neto JA. Predictors of mortality in patients with Chagas' cardiomyopathy and ventricular tachycardia not treated with implantable cardioverter-defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011 Jan;34(1):54-62.

136. di Toro D, Muratore C, Aguinaga L, Batista L,

Malan A, Greco O, Benchetrit C, Duque M, Baranchuk A, Maloney J. Predictors of all-cause 1-year mortality in implantable cardioverter defibrillator patients with chronic Chagas' cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011 Sep;34(9):1063-9.