

## **Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra**



Mestrado em Cardiopneumologia

Especialidade em Arritmologia

# Valor prognóstico dos algoritmos de minimização da estimulação no ventrículo direito

Helena Pedrosa

Coimbra, Junho de 2012

## **Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra**



Mestrado em Cardiopneumologia

Especialidade em Arritmologia

# Valor prognóstico dos algoritmos de minimização da estimulação no ventrículo direito

Aluno: Helena Pedrosa

Orientador: Mestre Telmo Pereira

Co-orientador: Dr. Vítor Martins

Coimbra, Junho de 2012

*“A sabedoria consiste em compreender que  
o tempo dedicado ao trabalho nunca é perdido.”*

*Ralph Waldo Emerson*

## Agradecimentos

A dissertação que agora se apresenta resultou de um trajeto, ao longo do qual fui recebendo o maior apoio e estímulos. Neste sentido, os méritos que ela possa ter, devem-se aos contributos de pessoas que durante, a sua elaboração, me proporcionaram testemunhos de vários géneros. Foram eles que a tornaram possível, expressando por isso a todos a minha mais profunda gratidão.

Gostaria de salientar o papel dos meus orientadores de Mestrado, Mestre Telmo Pereira, docente na Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Coimbra e ao Dr. Vítor Martins, cardiologista responsável pelo Laboratório de *Pacing* Cardíaco do Hospital Distrital de Santarém, EPE, pelos conhecimentos transmitidos e pela atenção e disponibilidade dispensadas.

À Dr. Cristina Reis, Técnica Coordenadora de Cardiopneumologia do Hospital Distrital de Santarém, EPE, a todos os meus colegas e, especialmente, ao Mestre Rui Silva, pelo alento, força e saberes que me conseguiram transmitir, sem os quais, estou certa, não teria chegado ao fim.

À Sr.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Graça Ferreira da Silva, Diretora do Serviço de Cardiologia do Hospital Distrital de Santarém, EPE, pelas palavras de incentivo.

À minha família, amigos e, sobretudo, à minha filha Nicole pela compreensão, apoio e incentivo que manifestaram.

# Índice

Agradecimentos .....	3
Índice de figuras e tabelas .....	6
Resumo .....	8
Abstract.....	9
INTRODUÇÃO.....	10
Objetivo Geral.....	11
PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO .....	12
Capítulo I.....	13
Efeitos deletérios resultantes da estimulação artificial do ventrículo direito .....	13
Aspectos fisiopatológicos da estimulação apical do VD.....	13
Morbilidade e mortalidade.....	13
Capítulo II.....	17
Algoritmos de minimização da estimulação do ventrículo direito .....	17
Algoritmos avançados de busca automática do intervalo AV .....	17
Comutação automática de modo.....	19
Efeitos dos algoritmos de minimização da estimulação do ventrículo direito na mortalidade e morbilidade .....	22
PARTE II – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL .....	27
I – Conceptualização do Estudo .....	28
II – Material e Métodos .....	29
1. Amostra .....	29
2. Procedimento .....	32
1. Tratamento Estatístico .....	33
III – Resultados.....	34

IV – Discussão e Conclusões.....	43
Conclusões .....	44
Limitações do estudo .....	44
Perspetivas futuras .....	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
WEBGRAFIA.....	49

## Índice de figuras e tabelas

	<i>págs.</i>
<b>Figura 1</b> - Ativação do algoritmo VIP pelo tempo de busca	18
<b>Figura 2</b> – Ativação do algoritmo VIP pela condução consecutiva	18
<b>Figura 3</b> – Desativação do algoritmo VIP	19
<b>Figura 4</b> – Modo de funcionamento do algoritmo MVP ( <i>Managed Ventricular Pacing</i> )	20
<b>Figura 5</b> – Comutação de modo AAI/R para DDD/R na presença de BAV de 1º grau	21
<b>Figura 6</b> – Comutação de modo AAI/R para DDD/R na presença de BAV de 2º grau	21
<b>Figura 7</b> – Comutação de modo AAI/R para DDD/R na presença de BAV de 3º grau	21
<b>Figura 8</b> – Distribuição das indicações para implantação de <i>pacemaker</i>	32
<b>Figura 9</b> – Média da estimulação auricular, ventricular e carga arritmica, em ambos os grupos, durante o seguimento	34
<b>Figura 10</b> – Comparação entre a estimulação ventricular e a carga arritmica	35
<b>Figura 11</b> – Comparação entre a estimulação ventricular e a carga arritmica no grupo AMEVD off	35
<b>Figura 12</b> – Comparação entre a estimulação ventricular e a carga arritmica no grupo AMEVD on	36
<b>Figura 13</b> – Comparação entre a estimulação auricular e a carga arritmica	36
<b>Figura 14</b> – Comparação entre a estimulação auricular e a carga arritmica no grupo AMEVD off	37
<b>Figura 15</b> – Comparação entre a estimulação auricular e a carga arritmica no grupo AMEVD on	37
<b>Figura 16</b> – Comparação entre a estimulação auricular e a estimulação ventricular	38
<b>Figura 17</b> – Comparação entre a estimulação auricular e a estimulação ventricular no grupo AMEVD off	39

<b>Figura 18</b> – Comparação entre a estimulação auricular e a estimulação ventricular no grupo AMEVD on	39
<b>Figura 19</b> – Ocorrência de internamentos nos dois grupos	40
<b>Figura 20</b> – Mortalidade geral nos dois grupos	41
<b>Figura 21</b> – Mortalidade por causas cardiovasculares nos dois grupos	42
<b>Tabela 1</b> – Dados demográficos	30
<b>Tabela 2</b> – Comorbilidade	31
<b>Tabela 3</b> – Causas de internamento	40

## Resumo

**Objetivo:** O presente trabalho propõe-se a avaliar o valor prognóstico dos algoritmos de minimização da estimulação no ventrículo direito (AMEVD) na redução da morbidade e mortalidade por causas cardiovasculares em pacientes portadores de *pacemaker* de dupla câmara (DDD/R) com AMEVD ativado comparativamente com pacientes portadores de DDD/R com AMEVD desativado a longo prazo (33 meses).

**Métodos e Resultados:** Tratou-se um estudo retrospectivo e prospetivo histórico que decorreu no Laboratório de *Pacing* Cardíaco do Hospital Distrital de Santarém e incluiu 186 pacientes (109 homens e média de idade de 74,78 ±9,92 anos) com sistemas de *pacemaker* DDD/R implantados no ano de 2008 e um período de seguimento médio de 30,26 ±7,71 meses. A amostra foi dividida em dois grupos: 1) o grupo AMEVD *on* com algoritmo ativado, constituído por 154 pacientes e 2) o grupo AMEVD *off* com algoritmo desativado, constituído por 52 pacientes. Observou-se uma redução significativa da percentagem média da estimulação ventricular (%PV) no grupo AMEVD *on* (34,30% *versus* 80,19%,  $p=0,006$ ) e uma relação estatisticamente significativa entre o aumento da %VP, aumento da percentagem média da estimulação auricular (%PA) e o aumento da percentagem média da carga arritmica (%CA),  $p<0,001$ . A %CA foi menor no grupo AMEVD *on* (3,97% *versus* 7,6%;  $p=0,092$ ), ainda que a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Apesar de não ter havido diferenças estatisticamente significativas, as taxas de risco (TR) para internamento por causas cardiovasculares e mortalidade geral foram menores no grupo AMEVD *on*. A mortalidade cardiovascular foi menor no grupo AMEVD *on*, com resultados marginalmente significativos ( $p=0,073$ ) e uma TR moderadamente significativa de 1,2% por cada 1% de incremento na %VP [TR – 1,012; IC 95% (1 – 1,02);  $p=0,051$ ].

**Conclusão:** Os AMEVD reduziram significativamente a %PV e, conseqüentemente, a %CA. A TR para internamentos por causas cardiovasculares, nomeadamente insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral, e mortalidade geral são tendencialmente menores, ainda que sem diferenças estatisticamente significativas. Observou-se uma redução na mortalidade por causas cardiovasculares, marginalmente significativa, com tendência estatisticamente significativa a longo prazo.

**Palavras-chave:** *Pacing* ventricular, carga arritmica, minimização da estimulação ventricular.

## Abstract

**Objective:** This study aims to assess the prognostic value of algorithms minimizing right ventricular pacing (AMRVP) in reducing the morbidity and mortality from cardiovascular causes in patients with dual chamber pacemaker (DDD/R) with AMRVP activated compared with patients without AMRVP activated at long term (33 months).

**Methods:** This was a retrospective study and prospective history held at the Cardiac Pacing Laboratory of the District Hospital of Santarém which included 186 patients (109 men with a mean age of  $74,78 \pm 9,92$  years) with DDD/R pacemaker systems implanted in 2008 reviewed with an average of follow-up of  $30,26 \pm 7,71$  months. The sample was divided into two groups: 1) group AMRVP<sub>on</sub> with the algorithm activated, consisting of 154 patients and 2) group AMRVP<sub>off</sub> without the algorithm activated, consisting of 52 patients. There was a significant reduction in the percentage of the average ventricular pacing (%VP) in the group AMRVP<sub>on</sub> (34,30% versus 80,19%,  $p=0,006$ ) and a statistically significant relationship between the increase of %PV, the increase of the mean percentage of atrial pacing (%AP) and the increase of the mean percentage concerning arrhythmia burden (%AB),  $p<0,001$ . The %AB was lower in the group AMRVP<sub>on</sub> (3,97% versus 7,6%,  $p=0,092$ ), although the difference was not statistically significant. Despite the fact that there were no statistically significant differences, the hazard ratios (HR) to hospitalization due to cardiovascular causes and overall mortality were lower in group AMRVP<sub>on</sub>. Cardiovascular mortality was lower in the group AMRVP<sub>on</sub>, with marginally significant results ( $p=0,073$ ) and the HR was moderately significant with 1,2% per 1% increment in %VP [RR - 1,012; 95% (1 to 1,02);  $p=0,051$ ].

**Conclusion:** The AMRVP significantly reduced %VP and therefore the %AB. The HR of hospitalization due to cardiovascular causes, including congestive heart failure and stroke, and overall mortality tend to be lower, although not being statistically significant. There was a marginally significant reduction regarding mortality due to cardiovascular causes tending to be statistically significant in the long term.

**Keywords:** Ventricular pacing, arrhythmia burden, minimize ventricular pacing.

## INTRODUÇÃO

A principal indicação da estimulação cardíaca artificial na bradicardia sintomática sempre foi aliviar os sintomas do paciente e assegurar a longevidade e qualidade de vida. O desenvolvimento tecnológico permitiu minimizar o tamanho dos dispositivos e aumentar a sua longevidade o que foi de extrema importância (Simantirakis EM *et al*, 2009).

No início, os *pacemakers* promoviam a estimulação ventricular assíncrona em pacientes com bloqueio auriculoventricular completo (BAVC) ou bloqueio auriculoventricular (BAV) de alto grau com assistolia. Ao longo das décadas, a tecnologia foi avançando e chegou cada vez mais perto do modelo da fisiologia cardíaca normal (Levine PA, 2010).

O progresso trouxe a introdução de novas funções como: “*on demand*”, *pacings* de câmara única na aurícula, *pacings* de dupla câmara, dupla câmara com modulação da frequência cardíaca e, mais recentemente, o aparecimento do *pacings* de ressincronização cardíaca. Durante toda esta evolução, verificou-se que a estimulação no ápex do ventrículo direito (VD), mesmo na presença de BAVC ou BAV de alto grau, contribuía para disfunção ventricular associada a desordem na sequência de ativação ventricular e padrão de bloqueio de ramo esquerdo do feixe de His (BRE), causando alterações hemodinâmicas, estruturais e funcionais do coração, com consequências deletérias sobre a evolução clínica de alguns pacientes (Levine PA, 2010; Abreu CDG *et al*, 2011).

A síndrome de portador de *pacemaker* está associada a adversidades hemodinâmicas, raramente reconhecidas nos anos 60 quando a única indicação para a implantação de um sistema de *pacemaker* permanente era o BAVC. Durante os anos 80, com a introdução do *pacemaker* de dupla câmara e o incremento nas indicações para implantação de *pacemaker* permanente que incluíam indivíduos com necessidade de estimulação artificial intermitente e a indicação primária para a disfunção do nódulo sinusal (DNS), a síndrome de portador de *pacemaker* era, usualmente, associada à perda de sincronismo auriculoventricular (AV), sendo possível fazer a sua correção através do melhoramento dos sistemas de câmara única no ventrículo (VVI/R) para sistemas de dupla câmara (DDD/R ou VDD).

Na prática clínica os dispositivos dupla câmara são geralmente preferenciais, mesmo em pacientes com condução AV intacta, por razões de segurança (0,6 – 2,8% dos pacientes com *pacemaker* implantado apresentam episódios paroxísticos de BAV). Contudo, estes

dispositivos são caracterizados por uma elevada percentagem média de estimulação ventricular (%PV), mesmo em pacientes com condução AV normal, devido à programação do intervalo AV semelhante ao intervalo PR nativo (Simantirakis EM *et al*, 2009).

A localização *standard* para a colocação do electrocateter no VD foi durante as primeiras quatro décadas do *pacing* cardíaco no ápex, devido à facilidade de posicionamento e à estabilidade do electrocateter a longo prazo. A primeira geração de sistemas de estimulação cardíaca apresentavam a programação do intervalo AV limitada, o que resultava quer em estimulação ventricular integral, quer em elevada ocorrência de fusões ventriculares.

Na base de múltiplos estudos, os sistemas de estimulação dupla câmara eram clinicamente superiores aos sistemas de estimulação de câmara única, sobretudo quando era necessária uma grande %PV. Os progressivos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), que ocorreram nas décadas subseqüentes, foram atribuídos inicialmente à progressão da doença subjacente no paciente. Atualmente, sabe-se que a estimulação ventricular promove efeitos adversos a longo prazo, pois está associada a dissincronia ventricular, desenvolvimento e progressão da fibrilhação auricular (FA) e ICC (Levine PA, 2010 e Simantirakis EM *et al*, 2009).

## **Objetivo Geral**

O presente trabalho propõe-se com o objetivo de avaliar o valor prognóstico dos AMEVD na redução da morbidade e mortalidade por causas cardiovasculares em pacientes portadores DDD/R com AMEVD ativado comparativamente com pacientes com AMEVD desativado a longo prazo (33 meses).

## **PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO**

---

# Capítulo I

## **Efeitos deletérios resultantes da estimulação artificial do ventrículo direito**

### **Aspetos fisiopatológicos da estimulação apical do VD**

A estimulação artificial apical do VD traduz-se por uma ativação inicial do VD, seguindo-se a ativação transeptal do ventrículo esquerdo (VE) lenta, local e difusa e posteriormente o restante VE, resultando num aumento da duração do QRS e padrão eletrocardiográfico de BRE que na presença de patologia estrutural, como o enfarte agudo do miocárdio (EAM), se encontra ainda mais aumentada. Os efeitos deletérios podem ocorrer devido: 1) diminuição do encurtamento das fibras; 2) diminuição do inotropismo; 3) diminuição do fluxo sanguíneo e consumo de oxigénio nas regiões ativadas precocemente e aumento nas regiões retardadas; 4) hipertrofia assimétrica das paredes do VE e conseqüentemente diminuição da função bomba que leva a perda da função ventricular esquerda; 5) aumento da atividade das catecolaminas; 6) regurgitação mitral e 7) atraso na condução intraventricular. Estes efeitos estão relacionados com o padrão de ativação elétrica e mecânica dos ventrículos, ou seja traduzem-se em dissincronia ventricular (Szili-Torok T e Thoruton A, 2003).

### **Morbilidade e mortalidade**

Na última década, diversos estudos de observação e ensaios clínicos de randomização na DNS e no BAV têm demonstrado que a estimulação artificial no ápex do VD pode ter efeitos prejudiciais a nível celular e sobre a estrutura e função ventricular esquerda. A manutenção da sincronia AV com estimulação artificial em dupla câmara não reduz a mortalidade, se comparada à estimulação de câmara única ventricular. Por outro lado, apresenta um benefício modesto ou mesmo negligenciável em impedir a progressão da ICC e da FA. Outros pequenos estudos têm demonstrado de forma consistente que a estimulação artificial auricular (AAI/R) reduz o risco de acidente vascular cerebral (AVC), FA, ICC e da mortalidade quando se compara a estimulação em VVI/R e DDD/R na DNS (Silva RT *et al*, 2007).

Os dados epidemiológicos atuais apresentam uma taxa anual de prevalência da FA permanente, em pacientes portadores de *pacemaker*, que varia entre 5,3% e 6,6%. A FA paroxística ocorre em 50% dos pacientes nos primeiros dois anos de seguimento (Elkayam LU *et al*, 2011).

Os resultados do estudo MOST *trial* (*mode selection trial in sinus node dysfunction*) demonstraram que o modo DDD/R quando comparado com o modo VVI/R no tratamento da DNS não reduziu a mortalidade ou a sobrevida livre de AVC, embora o risco de desenvolvimento de FA e ICC tenha sido menor e a qualidade de vida destes pacientes tenha sido ligeiramente melhor (Lamas GA *et al*, 2002).

Sweeney MO *et al*, estabeleceram uma relação entre a percentagem cumulativa da estimulação do VD (Cum%VP) e a ocorrência de hospitalização por ICC (HICC) e a progressão da FA, verificando que é um forte preditor para HICC (DDDR para Cum%VP > 40% e VVIR para Cum%VP > 80%) e que o risco de progressão de FA é linear com a Cum%VP de 0%-80% (para um incremento de 25% na Cum%VP). Concluíram que a dissincronia ventricular imposta pela estimulação de VD, mesmo quando existe sincronia AV preservada, aumenta o risco de HICC e progressão da FA em pacientes com duração normal do QRS basal (Sweeney MO *et al*, 2003).

No estudo realizado por Sweeney MO e Hellkamp AS, os resultados mostraram que a classe funcional da NYHA, a presença de ICC, BAV e o EAM pré-implante são preditores de risco para HICC. No pós-implante, o modo de estimulação, a %VP, a duração do QRS, os fármacos antiarrítmicos e a fração de ejeção (FE) diminuída são preditores de risco para HICC. A %VP e a duração do QRS aumentam o risco de HICC, sendo ainda maior quando se relaciona a duração do QRS com FE diminuída (para incrementos de 10ms), para uma duração do QRS de  $\approx 200$ ms o risco é equivalente independentemente da FE. O risco de HICC duplica quando VVI/R%VP $\leq$ 80% ou DDD/R%VP>40% *versus* DDD/R%VP $\leq$ 40% quando associado a outros fatores de risco. As diferenças no risco para HICC podem ser explicadas pela interação entre o substrato (FA, condução AV, ICC, EAM e FE) e os promotores da estimulação ventricular (dissincronia ventricular – %VP e duração do QRS – e o modo de estimulação). A minimização da estimulação VD é importante para reduzir o risco de HICC, particularmente nos pacientes com FE diminuída e ICC (Sweeney MO *et al*, 2006).

No estudo DAVID *trial* (*Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: The dual chamber and VVI implantable defibrillator*) cujo objetivo foi determinar a eficácia do modo DDDR em comparação com o modo VVI de suporte em pacientes com indicação padrão para implantação de cardiodesfibrilhador implantável (CDI), sem indicação para estimulação anti-bradicardia, os resultados demonstraram que a sobrevivência de um ano livre de desfecho combinado de mortalidade e HICC foi significativamente menor no grupo de VVI a 40/min. Concluíram que para pacientes com indicação padrão para CDI, sem indicação de terapia de estimulação anti-bradicardia e com fração de ejeção do VE (FEVE)  $\leq 40\%$  a estimulação de dupla câmara não oferece nenhuma vantagem clínica sobre a estimulação ventricular de suporte e pode ser prejudicial, aumentando o desfecho combinado de morte ou HICC (razão pela qual este estudo foi terminado antecipadamente) (Wilkoff BL *et al*, 2002).

Silva TS *et al*, realizaram um estudo (num único centro, n=75) cujo objetivo foi avaliar a taxa de remodelação ventricular e a importância de variáveis clínicas e funcionais em pacientes com função cardíaca normal e diagnóstico de BAVC submetidos a implantação de *pacemaker* de dupla câmara. Os investigadores realizaram ecocardiograma transtorácico (Eco TT) pré-implantação e seis meses após a implantação, para determinação da FEVE e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), consideraram haver remodelação ventricular se o aumento do DDVE  $> 10\%$  e a diminuição da FEVE  $> 20\%$ . Na análise dos resultados verificaram que houve uma diminuição da FEVE ( $p=0,0025$ ) e um aumento do DDVE ( $p=0,0001$ ), mas só 5,5% dos pacientes (n=4) atingiram os critérios de remodelação ventricular. Concluindo que a estimulação do VD praticamente não provoca modificações anatômicas e funcionais no miocárdio, apesar da redução significativa da FEVE e do aumento significativo do DDVE, o que não implica mudanças da estratégia terapêutica. Contudo, os critérios adotados para definir remodelação ventricular permitiu identificarem os pacientes com evolução clínica desfavorável (Silva RT *et al*, 2007).

Andersen H *et al*, realizaram um estudo em pacientes com DNS (n=225), randomizados para estimulação em AAI e VVI, observaram que após um seguimento médio de 3,3 anos, a estimulação em AAI foi associado a menor ocorrência de FA e significativamente menos ocorrências de eventos trombo-embólicos, não havendo diferença significativa na mortalidade e desenvolvimento de ICC. Posteriormente,

resolveram prolongar o período de observação para 8 anos, de forma a descobrir se esse efeito benéfico da estimulação em AAI se mantinha. Os resultados mostraram que no grupo AAI o desenvolvimento de ICC foi significativamente menos severa, menor ocorrência de eventos trombo-embólicos e maior sobrevida nas mortes por causas cardiovasculares, mas não em termos de sobrevivência global ou de desenvolvimento de FA permanente. Os investigadores concluíram que o efeito benéfico da estimulação auricular encontrado no estudo anterior foi reforçado substancialmente ao longo do tempo. Os pacientes com DNS, devem ser tratados com sistemas de estimulação auriculares em vez de sistemas de estimulação ventriculares, porque após um longo período de seguimento a estimulação auricular está associado a uma sobrevivência significativamente maior, menor ocorrência de FA paroxística, menos complicações trombo-embólicas, menos ICC e a um baixo risco de BAV (0,6% de risco anual) (Andersen H *et al*, 1997).

Todos estes estudos demonstram que a estimulação desnecessária do VD, mesmo quando a condução AV é preservada pode ser prejudicial, aumentando a taxa de HICC e a progressão da FA com pior prognóstico em termos de morbidade e mortalidade a médio e longo prazo. A presença de comorbidade como a ICC, EAM, FE diminuída e atraso da condução intraventricular duplica o risco.

Tendo consciência desta situação houve necessidade de mudar a forma de atuar, desenvolvendo novos algoritmos para minimizar a estimulação do VD, mantendo o suporte ventricular e a segurança dos pacientes, diminuindo a morbidade e mortalidade e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

## Capítulo II

### Algoritmos de minimização da estimulação do ventrículo direito

Tendo em conta a diminuição dos efeitos deletérios da estimulação ventricular, foram desenvolvidas novas estratégias terapêuticas.

Inicialmente utilizou-se a extensão do intervalo AV fixo ou adaptativo com as histereses do intervalo AV. Contudo, estas estratégias mostraram-se insuficientes em 20% dos pacientes com condução AV intacta, estando ainda relacionadas com efeitos adversos como condução AV retrógrada, taquicardia incessante com frequências elevadas e baixa detecção de taquiarritmias auriculares e ventriculares (Simantirakis EN *et al*, 2009).

Outra forma de minimizar a estimulação no VD é utilizando algoritmos de busca automática do intervalo AV intrínseco, que resultam na extensão gradual do intervalo AV a partir de valores basais até valores máximos (que podem ir até mais de 400ms) sempre que o evento intrínseco é sentido, voltando à programação nominal se não houver eventos intrínsecos. Atualmente, todas as marcas de *pacemakers* possuem algoritmos de busca automática do intervalo AV/PV, que funcionam de forma semelhante.

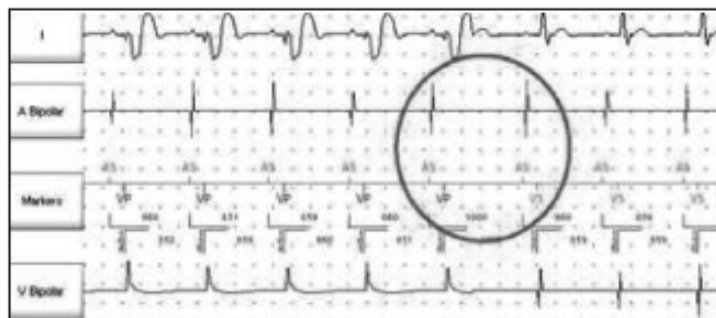
### Algoritmos avançados de busca automática do intervalo AV

VIP (*Ventricular Intrinsic Preference*) resultou da experiência clínica de anos na busca automática da condução intrínseca (AICS) e tem a capacidade de procurar automaticamente a condução ventricular intrínseca. Este algoritmo prolonga e atrasa automaticamente o intervalo AV/PV sem comprometer o débito cardíaco como acontece quando se programa um intervalo AV/PV longo fixo. Dá suporte ventricular apenas quando necessário, maximizando o sincronismo AV, enquanto minimiza a estimulação ventricular desnecessária.

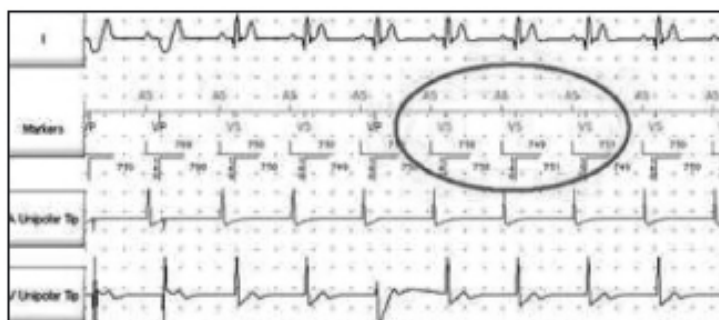
Basicamente, este algoritmo resulta como uma extensão do intervalo AV/PV basal. Se não for sentida nenhuma onda R durante a extensão do intervalo AV/PV o algoritmo retorna ao intervalo AV/PV basal. Se for sentida uma onda R durante a extensão do intervalo AV/PV o algoritmo mantém a extensão até o dispositivo estimular o

ventrículo pelo número consecutivo de ciclos programados, durante este período se não sentir onda R retorna ao intervalo AV/PV basal até nova ativação.

A ativação do algoritmo ocorre quando: 1) uma onda R ocorre durante o intervalo de busca (figura 1); 2) quando 3 ondas R consecutivas ocorrem fora do intervalo de busca (figura 2) ou 3) 30 segundos após programação.

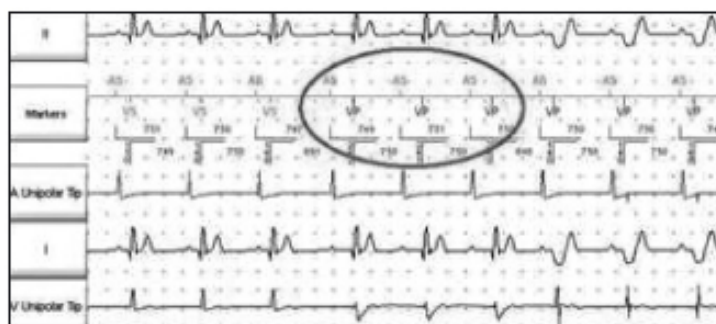


**Figura 1** – Ativação do algoritmo VIP pelo tempo de busca



**Figura 2** – Ativação do algoritmo VIP pela condução consecutiva

A desativação do algoritmo ocorre quando o número de eventos ventriculares estimulados é igual ao número de contagem de ciclos (figura 3). Se a contagem de ciclos for programada para 3, o dispositivo tem que estimular por três ciclos consecutivos no ventrículo para desativar o algoritmo e voltar ao intervalo AV/PV basal (Espaço publicitário St. Jude Medical®, 2007)



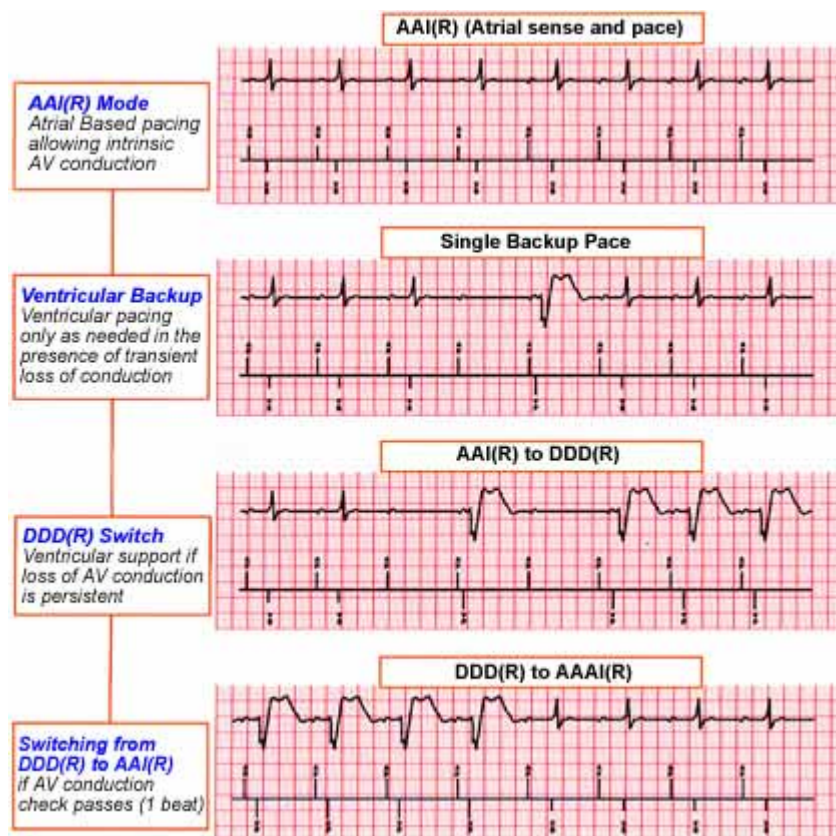
**Figura 3** – Desativação do algoritmo VIP

O IRSplus (*Intrinsic Rhythm Support*), da Biotronik®, incorpora um conjunto de histereses (histerese AV, histerese AV de busca e histerese AV repetitiva) que funcionam basicamente de duas formas diferentes: 1) a histerese AV de busca que permite de forma periódica (a cada seis ciclos auriculares consecutivos) o alargamento do intervalo de busca de forma a garantir a condução AV intrínseca e 2) a histereses repetitiva que reconhece a perda de condução AV intrínseca (em seis ciclos auriculares consecutivos) e muda de forma automática para o intervalo AV basal programado, iniciando a partir daí a extensão do intervalo AV (Espaço publicitário da Biotronik®, 2008 e Kolb C *et al*, 2011)

### **Comutação automática de modo**

O MVP (*Managed Ventricular Pacing*), da Medtronic®, foi concebido para estimular em AAI/R monitorizando simultaneamente a atividade ventricular. Na ausência de um evento ventricular durante um intervalo A-A é emitido um estímulo ventricular (após um período igual ao intervalo A-A mais 80ms). Se não houver detecção de atividade ventricular intrínseca em dois de quatro ciclos consecutivos, ocorre mudança automática de modo para DDD/R durante um minuto e em seguida inicia nova procura de condução AV, ou seja, à uma mudança automática para o modo AAI/R em apenas um ciclo. Se não se verificar atividade ventricular intrínseca o tempo para uma nova busca duplica (2 min, 4 min, 8 min,... até 16 horas) altura em que muda definitivamente para o modo DDD/R. Se ocorrer algum evento ventricular intrínseco o algoritmo muda novamente para o modo AAI/R (figura 4) (Manual de ref. Medtronic ENRHYTHM P1501 DR, 2004).

Este algoritmo permite uma redução na %PV (94% redução relativa) quando comparada com o modo DDD/R convencional, tanto na DNS como no BAV paroxístico (99,1 *versus* 60% de redução media relativa) (Gillis *et al*, 2006).



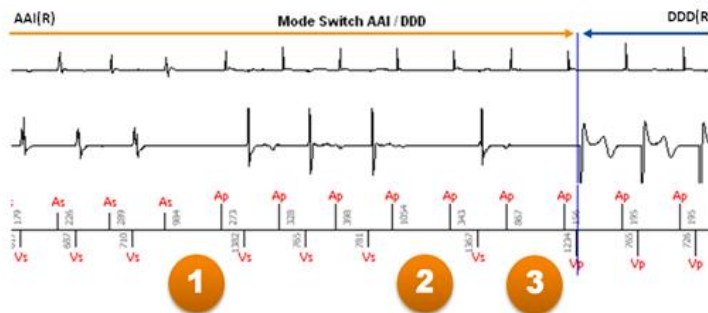
**Figura 4** – Modo de funcionamento do algoritmo MVP (*Managed Ventricular Pacing*)

O SafeR é um algoritmo de minimização da estimulação da VD da Sorin Group® que permite a comutação de modo de AAI/R para DDD/R quando necessário. Trata-se de um algoritmo com gestão inteligente da condução AV que garante estimulação do VD em todos os tipos de BAV, pois monitoriza continuamente a condução AV (99,9% condução intrínseca).

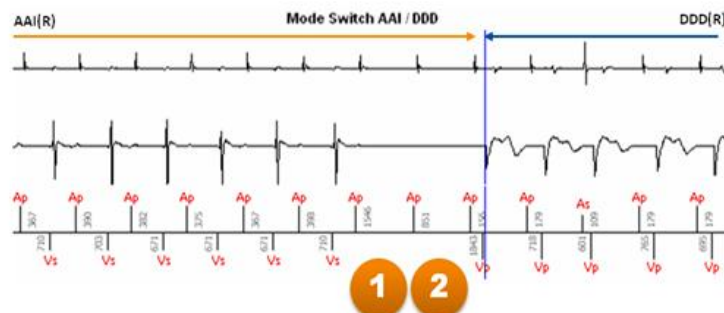
Na gestão dos BAV o algoritmo funciona da seguinte forma: 1) BAV de 1º grau - a comutação ocorre quando deteta 6 intervalos PR com duração superior à programada (figura 5); 2) BAV de 2º grau - a comutação ocorre quando deteta 3 ondas P bloqueadas nos últimos 12 ciclos (figura 6) e 3) BAV de 3º grau - a comutação ocorre quando deteta 2 ondas P bloqueadas consecutivas (figura 7).



**Figura 5** – Comutação de modo AAI/R para DDD/R na presença de BAV de 1º grau



**Figura 6** – Comutação de modo AAI/R para DDD/R na presença de BAV de 2º grau



**Figura 7** – Comutação de modo AAI/R para DDD/R na presença de BAV de 3º grau

Após comutação para modo DDD/R, o retorno ao modo AAI/R efetua-se quando deteta 12 eventos ventriculares intrínsecos ou de forma automática, a cada 100 ciclos ventriculares estimulados, sempre que deteta atividade ventricular intrínseca.

Este algoritmo apresenta também gestão do repouso e exercício, ou seja, em repouso o critério de BAV de 1º grau é suprimido (efetuando o teste da condução AV de manhã) e em exercício, se necessário, efetua uma mudança rápida para DDD.

Para proteção dos pacientes com BAV 3º grau o algoritmo efetua a comutação para DDD/R por um dia sempre que: 1) deteta mais de 15 episódios de BAV em 24 horas durante 3 dias consecutivos; 2) deteta mais de 45 episódios de BAV em 24 horas e 3) deteta mais de 50% de ciclos em DDD no período de 1 hora (Sorin, SafeR)

### **Efeitos dos algoritmos de minimização da estimulação do ventrículo direito na mortalidade e morbidade**

Os algoritmos de minimização da estimulação do VD foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir, tanto quanto possível, a estimulação desnecessária no VD, preservando a condução AV, garantindo a estimulação de suporte e minimizando os efeitos deletérios associados a essa estimulação. Nos últimos anos, com o intuito de perceber se os objetivos estão a ser alcançados, têm sido realizados vários estudos, registros e ensaios clínicos, alguns já com resultados e outros ainda em curso.

O SAVE PACe *trial (the Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction)* tratou-se de um estudo a longo prazo, de randomização, multicêntrico, com ensaio clínico controlado, patrocinado pela Medtronic®, que pretendeu comparar estratégias de minimização da estimulação ventricular direita com a estimulação de dupla câmara convencional em pacientes com DNS, com condução AV preservada e duração do QRS normal (n=1065). O desfecho primário foi a ocorrência de FA persistente. Na análise dos resultados observou-se que a estimulação no VD foi significativamente inferior no grupo com AMEVD (9,1% versus 99%,  $p < 0,0001$ ), assim como o desenvolvimento de FA persistente (7,9% versus 12,7%;  $p = 0,004$ ). A taxa de risco para a FA persistente nos pacientes com minimização da estimulação no VD foi de 0,60 (95% IC 0,41 - 0,88;  $p = 0,009$ ), correspondendo a uma redução de 40% no risco relativo e 4,8% no risco absoluto. Contudo a taxa de mortalidade foi semelhante em ambos os grupos. Os resultados permitiram concluir que os dispositivos com algoritmo de minimização da estimulação no VD previnem a dissincronia ventricular e reduzem moderadamente o risco de desenvolvimento de FA persistentes em pacientes com DNS (Sweeney MO *et al*, 2007).

O IDEAL RVP (*Identify the best algorithm for reducing unnecessary right ventricular pacing*) tratou-se de um estudo multicêntrico, de randomização e aleatório cruzado cujo objetivo foi analisar a diferença na capacidade de reduzir a %PV. Foram randomizados

127 pacientes com bradiarritmia sintomática aos quais foi implantado um dispositivo de dupla câmara da Medtronic® Adapta DR. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos. No primeiro mês um dos grupos ficou com MVP ligado e o outro com *Search AV<sup>+</sup>*, no segundo mês efetuou-se a troca dos algoritmos. Nas consultas no 1º e 2º mês foram recolhidos os dados referentes à %PV, %PA e %CA. Os pacientes foram divididos em subgrupos de acordo com o estado da condução AV: condução AV intata (NBAV), BAV 1º grau (1BAV), BAV de 2º grau (2BAV), BAV 3º grau esporádico (E3BAV) e BAV de 3º grau persistente (P3BAV). Na análise dos resultados verificou-se que em todos os subgrupos a mediana de %PV foi menor durante o período em MVP, exceto para a categoria P3BAV o que permitiu concluir que o algoritmo MVP oferece maior redução na %PV do que o *Search AV<sup>+</sup>* exceto nos pacientes com BAV de 3º grau persistente (Murakami Y *et al*, 2010).

The long-MinVPACE tratou-se de um estudo num único centro, com randomização aleatória e análise retrospectiva cujo objetivo foi estabelecer uma relação entre a %PV, a %CA e a progressão da FA em pacientes com diagnóstico prévio de FA paroxística. Este estudo contou com uma amostra de 66 pacientes com indicação para implantação de *pacemaker* definitivo de dupla câmara por DNS ou BAV de 2º e 3º grau intermitente (foram excluídos os pacientes com BAV de 1º, 2º e 3º grau permanente, FA persistente, angina instável, EAM recente e IC avançada - classe III e IV da NYHA). Os pacientes foram randomizados aleatoriamente para estimulação de dupla câmara convencional (DDDR, n=33) e estimulação de dupla câmara com AMEVD (MinVP, n=33) por um período mínimo de 1 ano e com consultas a cada seis meses. Os resultados demonstraram que %PV foi menor no grupo MinVP, assim como a ocorrência de FA paroxística e que o desenvolvimento de FA persistente ocorreu mais tardiamente no grupo MinVP. Concluíram que a estimulação do VD induz o aumento da carga arritmica auricular a longo prazo em pacientes com FA paroxística, a estimulação em dupla câmara com minimização na estimulação do VD reduz a carga arritmica e a progressão da FA paroxística para persistente a longo prazo (Veasey RA *et al*, 2011).

O PREVENT, estudo que pretendeu comparar o algoritmo de busca automática da condução AV convencional (AVSHc) com o novo algoritmo avançado de busca automática da condução AV da Biotronik® (IRSplus), na redução da %PV. Estudo prospetivo, de randomização, internacional e cruzado. Todos os pacientes (n=178) tinham indicação classe I para implantação de *pacemaker* de DDD/R, dos quais 47%

com antecedentes de BAV intermitente. Na análise dos resultados verificou-se maior benefício na redução da %PV com o IRSplus, mesmo nos pacientes com antecedentes de BAV intermitente que permitiu concluir que existe benefício na redução da %VP desnecessária com o algoritmo IRSplus, especialmente em pacientes com BAV intermitente (Kolb C *et al*, 2011).

Zerah T *et al*, realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia do algoritmo IRSplus da Biotronik®. Todos os pacientes (n=53) tinham indicação para implantação de *pacemaker* de dupla câmara, sem BAV permanente. Foi determinado o intervalo AV nativo e o algoritmo IRSplus foi ligado em todos os pacientes. Na análise dos resultados, observaram que a mediana %VP foi de 6% em todos pacientes e que 50% destes registaram mediana <5%. A distribuição da mediana da %VP por grupos de acordo com a indicação para implantação foi: DNS 1%; síndrome de bradi-taqui 13% e BAV de 12%. O IRSplus mostrou-se eficaz na redução da %VP desnecessária, sendo os pacientes com DNS que mais beneficiam (Zerah T *et al*, 2008).

O INTRINSIC RV *study* (*Inhibition of Unnecessary RV Pacing with AVSH in ICDs*), tratou-se de um estudo multicêntrico, envolvendo 1530 pacientes com o objetivo de testar a hipótese de que os CDIs de dupla câmara programados em modo DDDR, com histereses do intervalo AV (AVSH) e frequência variando entre 60-130 min.<sup>-1</sup>, não são inferiores aos dispositivos de câmara única com suporte ventricular a 40 min.<sup>-1</sup>, no que diz respeito à mortalidade por todas as causas e HICC. Os resultados demonstraram que os CDIs de dupla câmara com AVSH são semelhantes aos de câmara única com suporte ventricular a 40 min.<sup>-1</sup>, sendo uma opção terapêutica segura nos pacientes com bradicardia (Olshansky B *et al*, 2007).

O EVITA (*minimization of pacing in the ventricle by using the VIP feature*), tratou-se de um estudo internacional, multicêntrico, de randomização, paralelo e ensaio cego com o objetivo de demonstrar se o algoritmo VIP da St. Jude Medical® reduz a médio e longo termo (6-12 meses) a incidência de estimulação desnecessária no ventrículo em pacientes com condução AV intacta. Foram incluídos no estudo 182 paciente, repartidos em dois grupos: um grupo com VIP desligado (grupo de controle) e um grupo com VIP ligado (grupo de tratamento). As características de ambos os grupos não apresentavam diferenças significativas. Na análise dos resultados verificou-se que a mediana %PV foi de 77,5% no grupo de controle e de 1,1% no grupo de tratamento ( $p < 0,0001$ ), o que

permitiu concluir que o algoritmo VIP reduz significativamente a %PV desnecessária em pacientes com condução AV intacta (Schurmans J *et al*, 2010)

Num estudo de carácter retrospectivo, realizado no Laboratório de *Pacing* Cardíaco do Hospital Distrital de Santarém (HDS) por Cabanelas N *et al*, com o objetivo de avaliar a eficácia dos AMEVD a médio e longo prazo (ao 1º e 3º anos pós-implante), com uma amostra de 253 pacientes consecutivos sujeitos a implantação *pacemaker* de dupla câmara. A amostra foi dividida em dois grupos: um grupo com AMEVD ativado e outro com DDD convencional e intervalo AV otimizado. Em ambos os grupos as indicações predominantes para implantação de *pacemaker* foram BAV 3º e 2º grau e DNS. Os resultados mostraram que os AMEVD foram claramente eficaz na manutenção condução intrínseca a médio e longo prazo. A carga arritmica, a HICC e incidência de FA foram significativamente menores, após 1 ano de seguimento. Embora não tenha sido estatisticamente significativa, houve uma tendência para diminuir a mortalidade total e cardiovascular no grupo com AMEVD. Após 3 anos de seguimento, os benefícios tendem a diminuir, ainda que clinicamente importantes (Cabanelas N *et al*, 2010).

Mais recentemente existe uma preocupação crescente em determinar o contributo da estimulação auricular na ocorrência e progressão da FA. Na meta-análise realizada por Elkayam LU *et al* que incorporou quatro estudos contemporâneos (SAVE PACe, TRENDS, CAPTURE e OMNI) com o objetivo de determinar o efeito da estimulação auricular na incidência de FA e determinar a melhor modalidade de estimulação em pacientes com DNS de forma a prevenir a FA permanente. Os resultados demonstraram que um incremento de 20% na %PA corresponde um aumento significativo na incidência de FA persistente e que em pacientes com resposta em frequência ativada a %PA é elevada e, conseqüentemente, maior ocorrência de FA persistente. Esta meta-análise mostrou uma direta e consistente relação entre a estimulação auricular e a FA e que o incremento de %AP e %VP estão associados a uma elevada incidência de FA persistente, pelo que os investigadores sugerem que a melhor modalidade de estimulação nos pacientes com DNS, de forma a reduzir a incidência de FA, é estimular o mínimo possível quer a aurícula quer o ventrículo (Elkayam LU *et al*, 2011).

Todos estes estudos demonstraram que os algoritmos de minimização da estimulação no ventrículo VD reduzem significativamente a %PV desnecessária (sobretudo na DNS),

reduzem moderadamente a progressão da FA paroxística (com taxa de risco reduzida para a FA persistente) e previnem a dissincronia ventricular, contribuindo na redução da mortalidade e morbidade e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Contudo, ainda muito há a fazer nesta área e é necessária uma investigação permanente de forma a encontrar a abordagem mais adequada.

O estudo MINERVA (patrocinado pela Medtronic®) é um exemplo da necessidade de investigação permanente e no qual o Laboratório de *Pacing* Cardíaco do HDS participou, encontrando-se à data da realização deste trabalho em fase de conclusão. Trata-se de um estudo prospetivo, multicêntrico internacional, randomizado, duplo-cego e com ensaio controlado, desenhado para determinar se o ritmo fisiológico, através da gestão da estimulação ventricular (MVP) combinado com a estimulação de prevenção auricular (PAP) e a estimulação auricular antitaquicardia (ATP), é superior ao modo DDD convencional em termos de redução a dois anos na mortalidade, taquiarritmias auriculares permanentes e hospitalizações cardiovasculares. O paciente padrão, incluído no estudo, em classe I e II da NYHA, com antecedentes de taquiarritmias auriculares, com implantação de *pacemaker* Medtronic® EnRhythm. Randomização ao primeiro mês pós-implantação para três grupos distintos (GRUPO DDD – grupo controle com todos os algoritmos desligados; GRUPO DDDRP – com todos os algoritmos ligados, MVP+PAP+ATP e GRUPO MVP - com apenas o algoritmo MVP ligado) (Funck R *et al*, 2008).

## **PARTE II – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL**

---

## I – Conceptualização do Estudo

Na base de múltiplos estudos e décadas de experiência na estimulação cardíaca artificial, sabe-se atualmente que a estimulação do VD desnecessária promove efeitos adversos a longo prazo, estando associada a dissincronia ventricular e ao desenvolvimento e progressão da FA e ICC.

Estudos importantes como o *MOST trial* e o *DAVID trial* demonstraram que a estimulação desnecessária do VD, mesmo quando a condução AV é preservada pode ser prejudicial, aumentando a taxa de HICC, duplicando o risco de AVC e a progressão da FA com pior prognóstico em termos de morbidade e mortalidade.

Sweeney MO *et al*, demonstraram que a %PV > 80% em modo VVI/R ou %PV > 40% em modo DDD/R são um forte preditor para HICC. A presença de comorbidade como a ICC, o EAM, a FEVE diminuída e atraso na condução intraventricular duplica o risco de morbidade e mortalidade.

O desenvolvimento dos AMEVD, através dos resultados de diversos estudos como o *SAVE PACE trial*, o *INTRINSIC RV study*, entre outros, tem vindo a demonstrar uma redução significativa da estimulação desnecessária do VD e da progressão da FA, assim como previnem a dissincronia ventricular e contribuem para a redução da morbidade e mortalidade.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o valor prognóstico dos AMEVD na redução da morbidade e mortalidade. Em concordância com a revisão da literatura pretendeu-se, ainda, avaliar o impacto dos fatores de risco, comorbidade, duração do QRS, %PV e %PA na resposta dos AMEVD.

## II – Material e Métodos

Trata-se de estudo retrospectivo e prospectivo histórico que decorreu no Laboratório de *Pacing* Cardíaco do Serviço de Cardiologia do HDS, tendo tido como objeto de estudo todos os pacientes que implantaram sistemas de *pacemaker* de dupla câmara (DDD/R) no ano de 2008, neste mesmo serviço.

O objetivo do estudo foi determinar o valor prognóstico dos AMEVD em termos de morbidade e mortalidade por eventos cardiovasculares a longo prazo (33 meses).

Os dados recolhidos são de natureza confidencial, tendo como único objetivo a realização da investigação, sendo seguro que o anonimato dos indivíduos envolvidos no estudo será mantido.

### 1. Amostra

Em 2008, no Laboratório de *Pacing* Cardíaco do HDS, foram sujeitos a primeira implantação de *pacemaker* DDD/R 193 pacientes. Os dispositivos implantados distribuíram-se por diferentes marcas e modelos (Medtronic®, St. Jude Medical®, Boston Scientific®, Biotronik® e Sorin Group®). Dos 193 pacientes, foram incluídos na amostra 186, os restantes foram excluídos (5 por falta de comparência nas consultas de seguimento, 1 por *upgrade* do sistema para CDI e 1 passou a ser seguido noutra centro).

Todos os pacientes da amostra tinham o electrocateter auricular posicionado no apêndice auricular direito e o electrocateter ventricular no ápex do VD.

A amostra é composta por 109 (58,6%) pacientes do sexo masculino e 77 (41,4%) do sexo feminino, com uma média de idades de  $74,78 \pm 9,92$  anos e um período de estudo médio de  $30,26 \pm 7,71$  meses.

Quanto à indicação para implantação de *pacemaker* definitivo a amostra é composta por indivíduos com indicação classe I e classe IIa (ACC/AHA/HRS *Guidelines*, 2008), com a seguinte distribuição: DNS 41,4% (n=77), BAV 3º grau 29,6% (n=55), BAV 2º grau 19,4% (n=36), BAV 1º grau 5,9% (n=11) e bloqueio trifascicular 3,8% (n=7).

Tendo em conta a diversidade de marcas e modelos dos dispositivos incluídos na amostra, foram considerados dois tipos de AMEVD: 1) algoritmos de busca automática

do intervalo AV ou *Automatic Conduction Search* (ACS) e 2) algoritmo de mudança/comutação automática de modo AAI(R)/DDD(R) (switch mode).

Quanto ao modo de atuação dos AMEVD, a amostra foi dividida em dois grupos: um grupo com o algoritmo ativado (AMEVD *on*) e o outro com o algoritmo desativado (AMEVD *off*). O grupo AMEVD *on* com 134 pacientes e o AMEVD *off* com 52 pacientes.

Na tabela 1, encontram-se representados os dados demográficos da população em ambos os grupos. Observando-se diferenças estatisticamente significativas em relação à duração do QRS e à presença de Diabetes *Mellitus*, com maior representatividade no grupo AMEVD *off*.

	AMEVD <i>on</i> (n=134)	AMEVD <i>off</i> (n=52)	Valor de p
Idade	74,02±10,27	76,75±08,77	0,595
Gênero	‡ 38,8% (n=52)	48,1% (n=25)	0,068
	† 61,2% (n=82)	51,9% (n=27)	
Atraso condução IV	24,6% (n=33)	38,5% (n=20)	<b>0,047</b>
Diabetes Mellitus	24,6% (n=74)	63,5% (n=33)	<b>0,039</b>
HTA	55,2% (n=117)	63,5% (n=47)	0,177
Obesidade	13,4% (n=18)	19,2% (n=10)	0,107

HTA – Hipertensão arterial; ‡ - sexo feminino; † - sexo masculino

**Tabela 1** – Dados demográficos

Na caracterização da amostra quanto à existência de comorbidade verificou-se que as patologias concomitantes e/ou antecedentes clínicos mais frequentes foram: arritmias auriculares (35,1% no grupo AMEVD *on* e 25% no grupo AMEVD *off*), doença coronária (17,2% no grupo AMEVD *on* e 13,5% no grupo AMEVD *off*), AVC (9% no grupo AMEVD *on* e 15,4% no grupo AMEVD *off*) e IC (26,9% no grupo AMEVD *on* e 38,5% no grupo AMEVD *off*,  $p=0,043$ ), sendo que nesta última patologia as diferenças entre os dois grupos foi estatisticamente significativa, com maior representatividade no grupo AMEVD *off* - tabela 2.

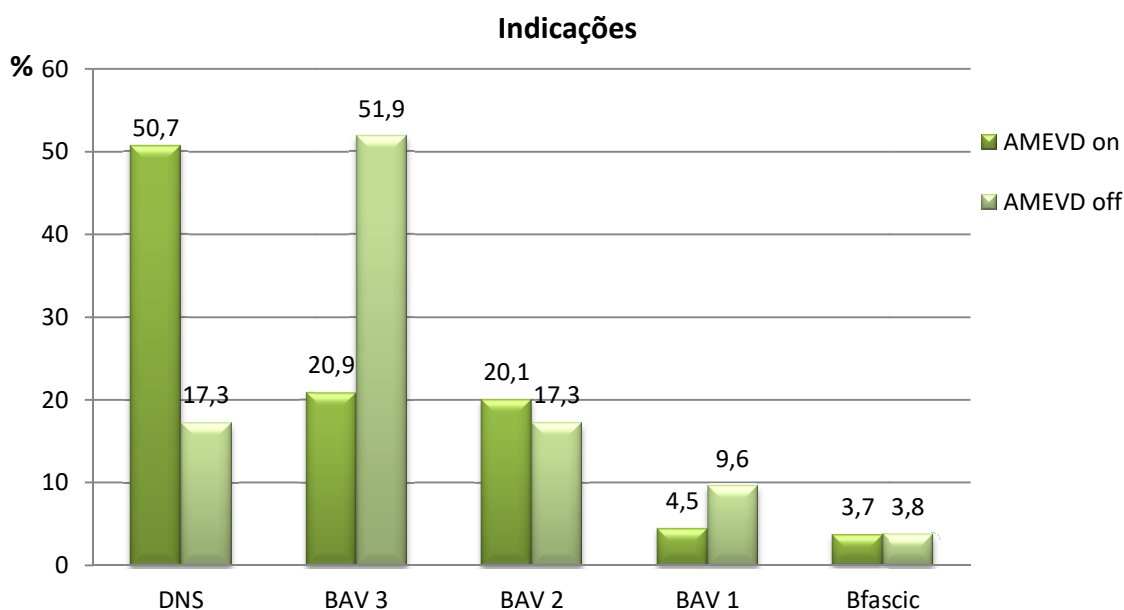
	AMEVD on (n=134)	AMEVD off (n=52)	Valor de p
HVE	13% (n=13)	5% (n=5)	0,217
Patologia Valvular	9% (n=12)	11,5% (n=6)	0,181
Doença coronária	17,2% (n=23)	13,5% (n=7)	0,151
MCH	1,5% (n=2)	0% (n=0)	0,518
MCD	6% (n=8)	1,9% (n=1)	0,180
IC	26,9% (n=36)	38,5% (n=20)	<b>0,043</b>
IRC	12,7% (n=17)	13,5% (n=7)	0,188
DPOC	13,4% (n=18)	7,7% (n=4)	0,120
AVC	9% (n=12)	15,4% (n=8)	0,091
Arritmias auriculares	35,1% (n=47)	25% (n=13)	0,060
Arritmias ventriculares	11,2% (n=15)	11,5% (n=6)	0,201

HVE – Hipertrofia ventricular esquerda; MCH – Miocardiopatia hipertrófica; MCD – Miocardiopatia dilatada; IC – Insuficiência cardíaca; IRC – Insuficiência renal crónica; DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica; AVC – Acidente vascular cerebral

**Tabela 2 – Comorbilidade**

No que diz respeito à terapêutica farmacológica antiarrítmica prévia ao implante, observou diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao uso de fármacos  $\beta$ -bloqueantes, com maior representatividade no grupo AMEVD *on* (21,6% *versus* 11,6%,  $p=0,049$ ).

Quanto às indicações para implantação de *pacemaker* as diferenças entre os grupos apresentaram elevada significância ( $p>0,001$ ), com predomínio de DNS no grupo AMEVD *on* (50,7% *versus* 17,3%) e BAV 3º grau no grupo AMEVD *off* (51,9% *versus* 20,9%) – figura 8.



**Figura 8** – Distribuição das indicações para implantação de *pacemaker*

Em relação ao tipo de AMEVD, verificou-se que 57,53% dos pacientes apresentavam algoritmo de busca automática do intervalo AV e que no grupo AMEVD *on* 54,48% dos pacientes apresentavam algoritmo de comutação automática de modo.

## 2. Procedimento

Quando foi proposto o tema, no início de 2011, pretendia-se realizar um período de estudo mínimo de 2,5 anos, razão pela qual se escolheu o ano de 2008 para a recolha da amostra.

A recolha dos dados foi realizada através de consulta ao processo individual de cada paciente, exclusivo do Laboratório de *Pacing* Cardíaco, onde se efetuam todos os registos relativos às consultas de seguimento de portadores de *pacemaker* definitivo (dados fornecidos pelas telemetrias, através da interrogação com o programador, terapêutica farmacológica, estado da loca, eventos clínicos relevantes, ...) e consulta ao processo clínico do paciente em formato digital através da aplicação informática *Sistema de Apoio ao Médico* (SAM), onde se encontra toda a informação e história clínica do paciente que inclui antecedentes clínicos, consultas de especialidade, exames complementares de diagnóstico, internamentos e episódios de urgência.

A recolha dos dados realizou-se através de recurso a uma grelha elaborada em *Excel* e os dados recolhidos corresponderam a seis momentos distintos, tendo o 1º momento (M1) ocorrido ao 3º mês pós-implante, o 2º momento (M2) ao 9º mês pós-implante, o 3º momento (M3) ao 15º mês pós-implante, o 4º (M4) momento ao 21º mês pós-implante, o 5º (M5) momento ao 27º mês pós-implante e o 6º momento (M6) ao 33º mês pós-implante. Em cada momento de observação foram recolhidos das telemetrias os valores referentes à %PV, a %PA, a %CA, presença de AMEVD ativado ou desativado e terapêutica farmacológica ( $\beta$ -bloqueantes, amiodarona e inibidores da enzima de conversão da angiotensina - IECAs).

## 1. Tratamento Estatístico

A análise e tratamento estatístico dos dados foram realizados através do programa de estatística *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows, versão 19.0.

As variáveis quantitativas foram testadas quanto à normalidade, pelo teste de Kolmogorov-Smirnoff, e quanto à homogeneidade das variâncias, pelo teste de Levene.

A análise descritiva baseou-se na estimação da média  $\pm$  desvio padrão (DP), para as variáveis contínuas com distribuição normal, ou na mediana e intervalo inter-quartil, para as variáveis contínuas sem distribuição normal. A caracterização das variáveis categóricas assentou na análise de frequências.

Para a comparação entre grupos, recorreremos ao teste *t* de *Student* para amostras independentes ou ao teste do  $\chi$ -quadrado, conforme apropriado. A análise da variação da estimulação ventricular, estimulação auricular e carga arritmica ao longo do período de seguimento baseou-se na ANOVA de medidas repetidas, com correção de Greenhouse-Geisser sempre que se verificou violação da esfericidade, e com correção de Bonferroni para os graus de liberdade.

A estimativa de sobrevida livre de eventos foi concretizada pela análise de Kaplan-Meyer, com teste de log-rank para comparação da sobrevida entre grupo, complementada pela regressão de Cox.

O critério de significância adotado foi de  $p < 0.05$ , para um intervalo de confiança de 95%.

### III – Resultados

Na análise dos resultados verificou-se que a média da %PA durante o período de seguimento foi superior no grupo AMEVD *on* (50,89% *versus* 27,33%), a média da %PV foi superior no grupo AMEVD *off* (80,19% *versus* 34,30%,  $p=0,006$ ) e a média da %CA foi superior no grupo AMEVD *off* (7,61% *versus* 3,97%,  $p=0,092$ ) – figura 9.

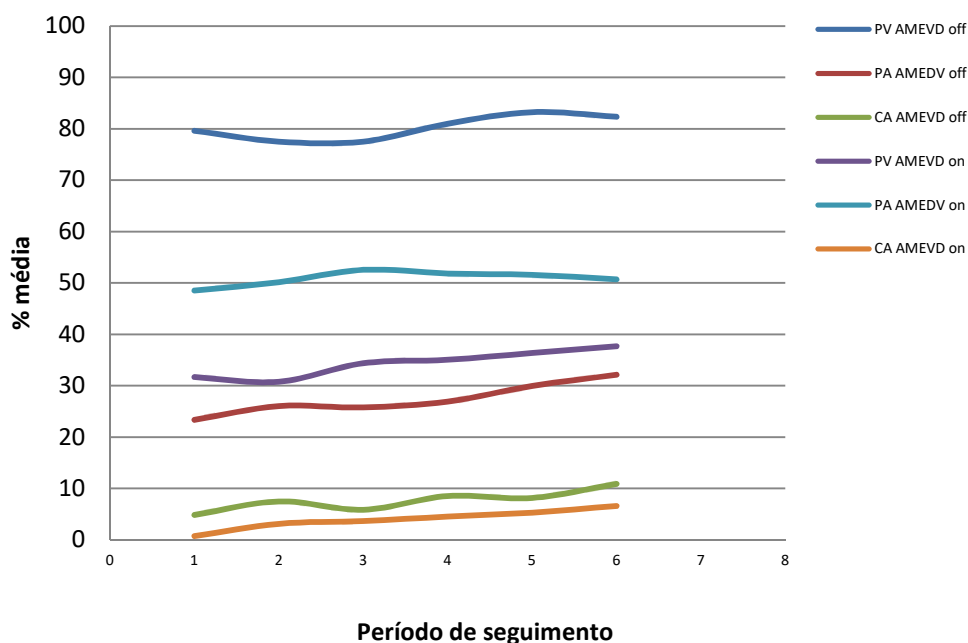
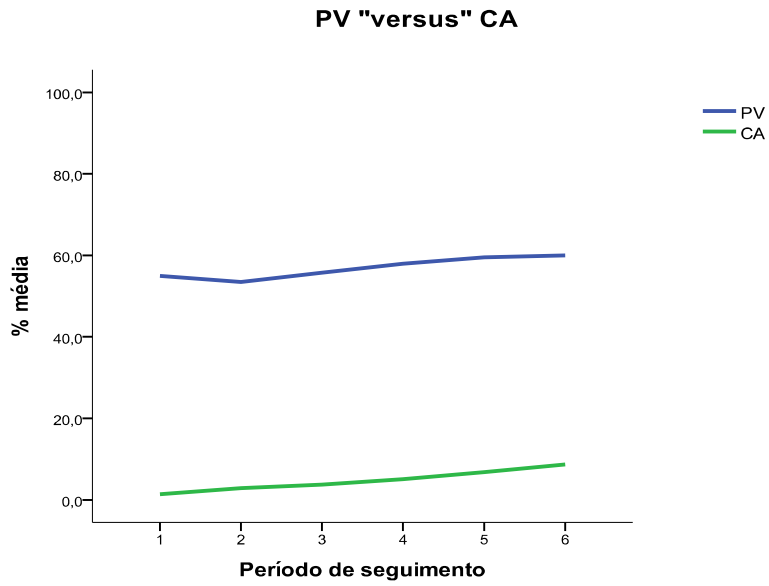


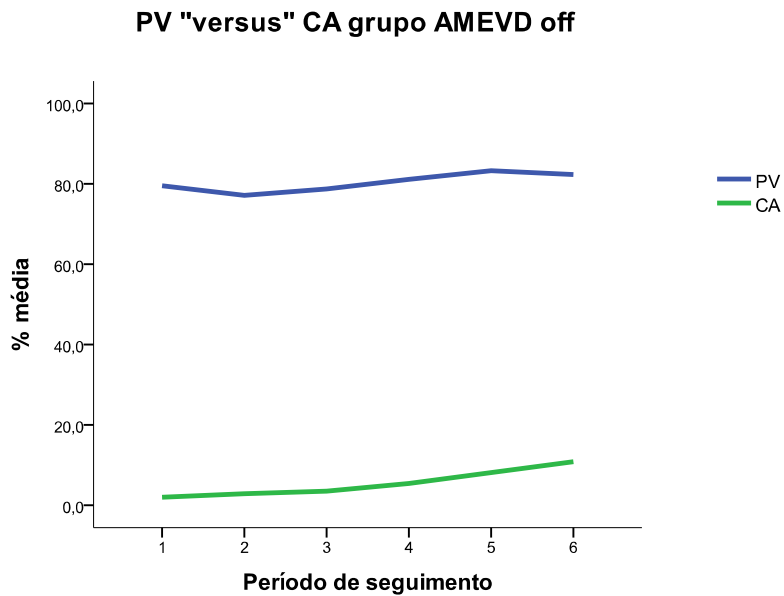
Figura 9 – Média da estimulação auricular, ventricular e carga arritmica, em ambos os grupos, durante o seguimento

Comparou-se a %PV com a %CA em todos os momentos do período de seguimento, em toda amostra, e verificou-se que existe uma relação estatisticamente significativa entre o aumento da %PV e o aumento da %CA ( $F(5,795) = 9,542$ ;  $p < 0,001$ ) – figura 10.



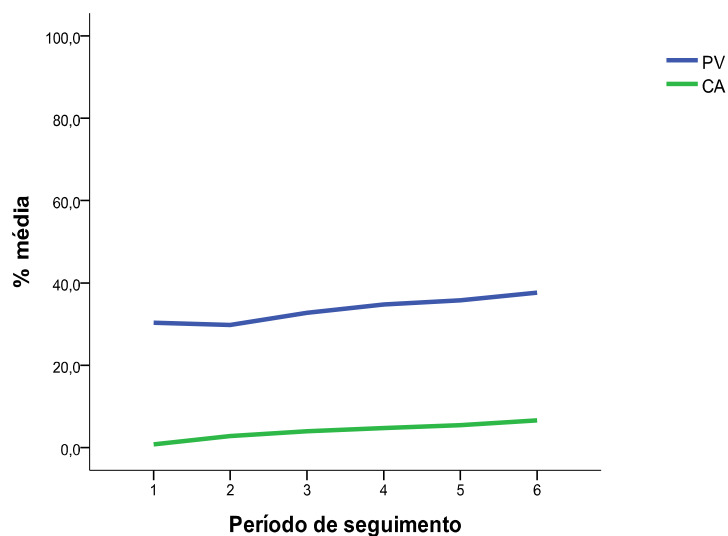
**Figura 10** – Comparação entre a estimulação ventricular e a carga arritmica

Encontrou-se a mesma relação de linearidade em ambos os grupos quando analisados separadamente ( $p < 0,001$ ) – figuras 11 e 12.



**Figura 11** – Comparação entre a estimulação ventricular e a carga arritmica no grupo AMEVD off

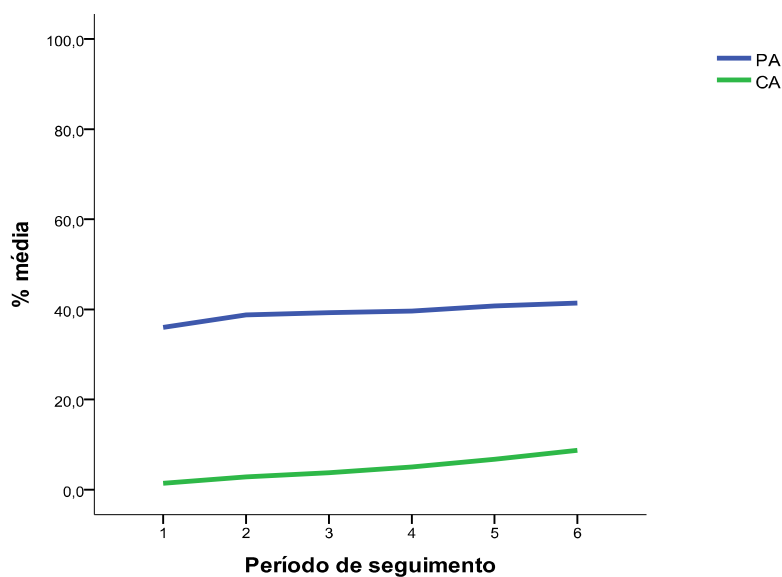
### PV "versus" CA grupo AMEVD on



**Figura 12** – Comparação entre a estimulação ventricular e a carga arritmica no grupo AMEVD on

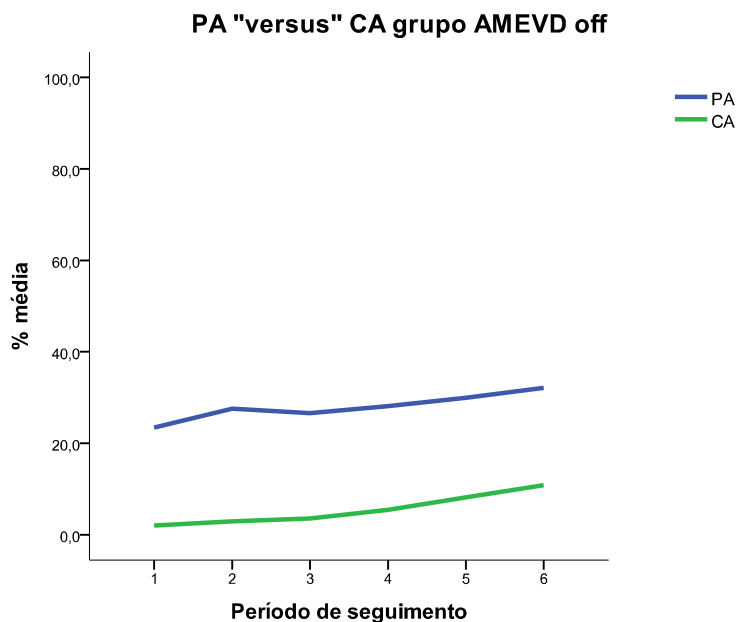
Realizou-se a mesma comparação entre a %PA e a %CA em todos os momentos do período de seguimento, em toda amostra, e verificou-se que também existe uma relação estatisticamente significativa entre o aumento da %PA e o aumento da %CA ( $F(5,795) = 13,455; p < 0,001$ ) – figura 13.

### PA "versus" CA

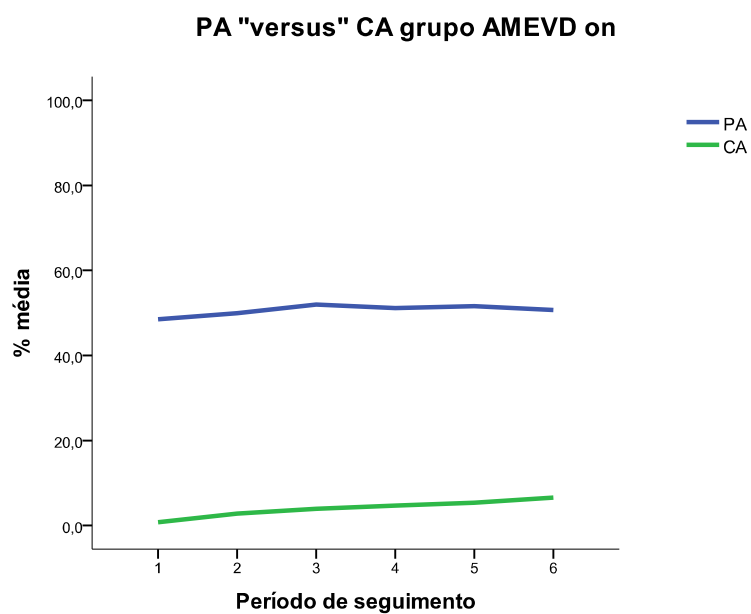


**Figura 13** – Comparação entre a estimulação auricular e a carga arritmica

Verificando-se a mesma linearidade, estatisticamente significativa, quando analisamos os grupos separadamente ( $p < 0,001$ ) – figuras 14 e 15.

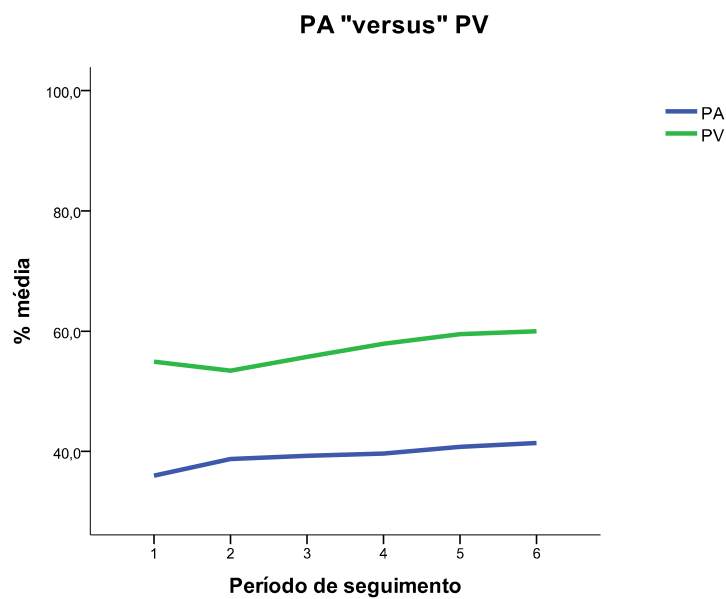


**Figura 14** – Comparação entre a estimulação auricular e a carga arritmica no grupo AMEVD off



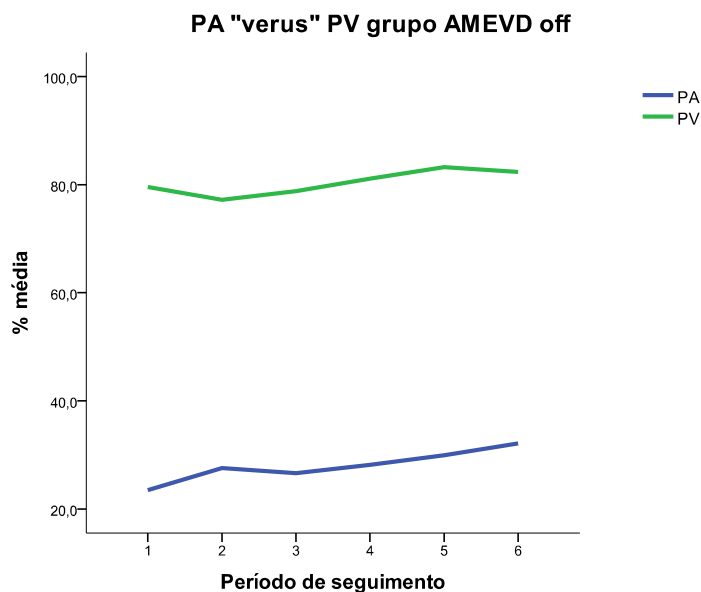
**Figura 15** – Comparação entre a estimulação auricular e a carga arritmica no grupo AMEVD on

Quando se comparou a %PA com a %PV em todos os momentos do período de seguimento e em toda amostra, observou-se que existe uma relação estatisticamente significativa, ou seja, ambas crescem ao longo do tempo ( $F(1,159) = 14,268; p < 0,001$ ). Esta relação é igualmente significativa quando comparada nos diferentes momentos do período de seguimento ( $F(5,795) = 5,222; p < 0,001$ ) – figura 16. Na comparação dos momentos entre si verificou-se que a relação é tanto mais significativa quanto maior é o período de tempo entre cada momento (M1 versus M6,  $p = 0,033$ ).

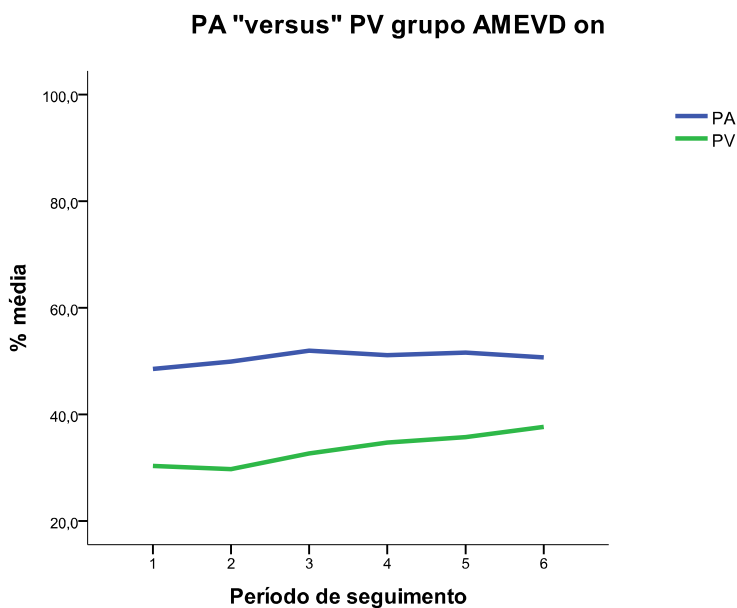


**Figura 16** – Comparação entre a estimulação auricular e a estimulação ventricular

As figuras 17 e 18 demonstram a mesma linearidade entre a %PA e a %PV nos dois grupos.



**Figura 17** – Comparação entre a estimulação auricular e a estimulação ventricular no grupo AMEVD *off*



**Figura 18** – Comparação entre a estimulação auricular e a estimulação ventricular no grupo AMEVD *on*

No período de estudo ocorreram 21% (n=39) de internamentos, sendo que as principais causas de internamento foram a ICC agudizada (6,7% no grupo AMEVD *on versus* 7,7% no grupo AMEVD *off*) e a ocorrência de AVC (5,2% no grupo AMEVD *on versus* 19,2% no grupo AMEVD *off*) - tabela 3.

### Causas de internamento

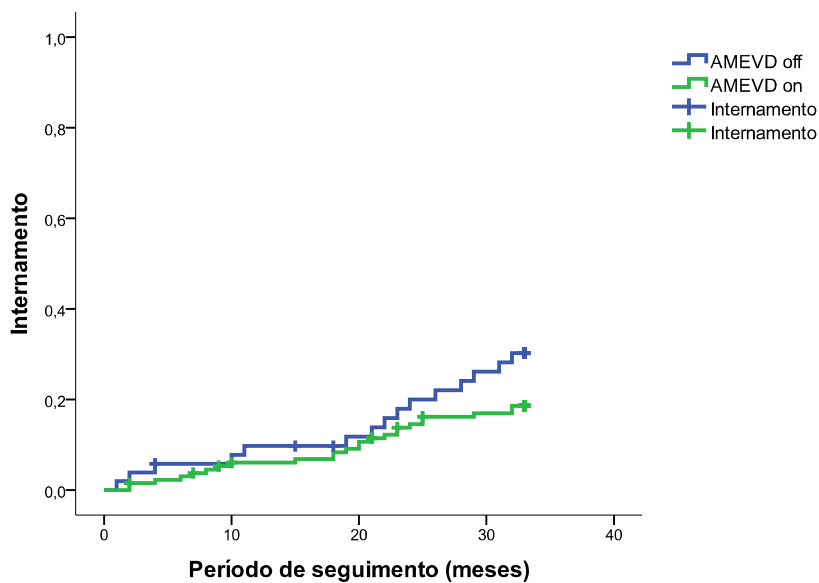
	AMEVD on (n = 24)	AMEVD off (n = 15)
AVC	5,2% (n = 7)	19,2% (n = 10)
EAM	2,2% (n = 3)	0% (n = 0)
EAP	0,5% (n = 2)	0% (n = 0)
ICC agudizada	6,7% (n = 9)	7,7% (n = 4)
IRC agudizada	2,2% (n = 3)	1,9% (n = 1)

AVC – Acidente Vascular Cerebral; EAM – Enfarte Agudo do miocárdio; EAP – Edema Agudo Pulmonar; ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva; IRC – Insuficiência Renal Crónica

**Tabela 3** – Causas de internamento

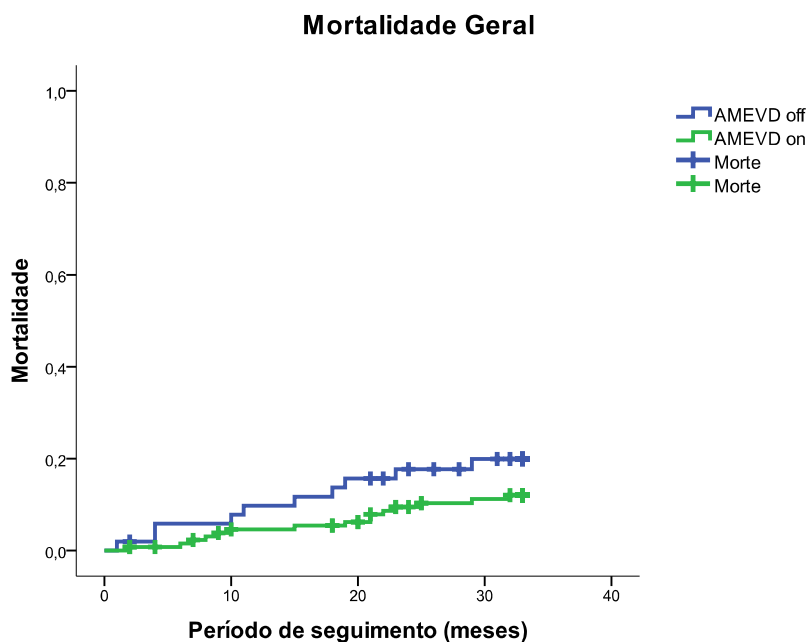
Quando relacionamos os dois grupos verificamos que os internamentos foram mais frequentes no grupo AMEVD *off* (28,8% *versus* 17,9%,  $p=0,103$ ) e que essa diferença é maior a partir do 20º mês de seguimento. Embora os resultados não tenham sido estatisticamente significativos durante o período de estudo deste trabalho, verificou-se que existe uma tendência para que ocorram mais internamentos nos pacientes com maior %PV – figura 19.

### Ocorrência de internamento



**Figura 19** – Ocorrência de internamentos nos dois grupos

A mortalidade geral foi de 13,5% (n=25) com maior representatividade no grupo AMEVD *off* (19,2% *versus* 11,3%,  $p=0,153$ ), embora sem resultado estatisticamente significativo – figura 20.



**Figura 20** – Mortalidade geral nos dois grupos

Quanto às causas de morte, as mais frequentes foram a ICC agudizada (4,5% no grupo AMEVD *on versus* 9,6% no grupo AMEVD *off*) e a ocorrência de AVC fatal (1,5% no grupo AMEVD *on versus* 5,8% no grupo AMEVD *off*).

A mortalidade por causas cardiovasculares foi de 10,3% (n=20), igualmente com maior representatividade no grupo AMEVD *off* (17,3% *versus* 8,3%,  $p=0,073$ ), podendo-se considerar que os resultados foram marginalmente significativos e que essa diferença se torna maior a partir do 10º mês de seguimento, com tendência favorável no grupo AMEVD *on* – figura 21.

### Mortalidade Cardiovascular

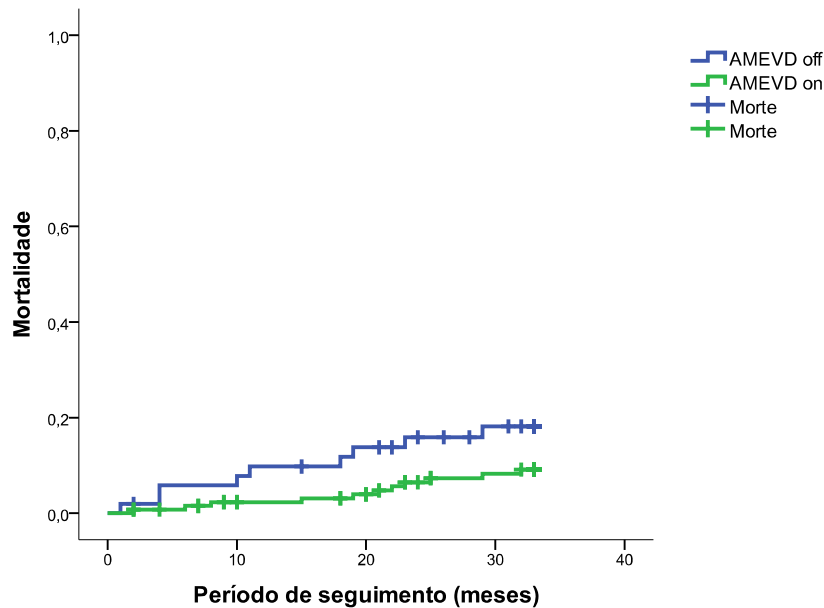


Figura 21 – Mortalidade por causas cardiovasculares nos dois grupos

Na análise das taxas de risco para a sobrevivência e ocorrência de eventos que levaram ao internamento durante o período de seguimento, observou-se que a taxa de risco para internamentos por causas cardiovasculares é menor no grupo AMEVD *on*, embora sem tradução estatisticamente significativa [TR - 1,70; IC 95% (0,89 – 3,23);  $p=0,108$ ]. Quanto à mortalidade geral a taxa de risco, também, não revelou resultados estatisticamente significativos, contudo observou-se uma tendência favorável para maior sobrevivência no grupo AMEVD *on* [TR - 1,78; IC 95% (0,80 – 3,96);  $p=0,159$ ]. Na mortalidade por causas cardiovasculares a tendência é igualmente favorável para maior sobrevivência no grupo AMEVD *on*, ainda que os resultados sejam apenas considerados marginalmente significativos [TR - 2,19; IC 95% (0,91 – 5,28);  $p=0,081$ ].

Foram realizadas diversas análises relacionando outras variáveis como a idade, o gênero e a duração do QRS com a sobrevivência e a ocorrência de eventos que levaram ao internamento que não revelaram associação estatisticamente significativa. Contudo, quando se analisou a diferença entre a %PV entre M1 e M6 com a mortalidade por causas cardiovasculares, observou-se um resultado moderadamente significativo com uma taxa de risco de 1,2% por cada 1% de incremento na %PV [TR - 1,012; IC 95% (1 – 1,02);  $p=0,051$ ].

## IV – Discussão e Conclusões

Nos estudos *MOST trial*, *DAVID trial* e no estudo realizado por Sweeney MO *et al*, os resultados demonstraram que a dissincronia ventricular imposta pela estimulação desnecessária do VD, mesmo com condução AV preservada (modo DDD/R), quando comparada com a estimulação do VD de suporte (modo VVI/R) não reduziu a mortalidade ou a sobrevida livre de AVC, assim como aumentou o risco de HICC e a progressão da FA (Lamas GA *et al*, 2002; Sweeney MO *et al*, 2003 e Wilkoff BL *et al*, 2002). No nosso estudo observamos que, em ambos os grupos, quanto maior foi a %PV maior foi a ocorrência de %CA ( $p < 0,001$ ). A hospitalização por ICC e AVC foi maior no grupo AMEVD *off*, assim como a mortalidade geral, ainda que os resultados não tenham sido estatisticamente significativos. Quanto à mortalidade por causas cardiovasculares esta foi marginalmente significativa com maior sobrevivência no grupo AMEVD *on*, observando-se uma maior variação a partir do 10º mês do período de seguimento, o que pode levar a concluir que esse efeito é maior a longo prazo.

Sweeney MO *et al*, realizaram um estudo com o propósito de identificar variáveis preditores de risco para a HICC e observaram que esse risco depende da interação entre o substrato (FA, condução AV, ICC, EAM e FE) e os promotores da estimulação ventricular (%PV e duração do QRS). Concluíram que AMEVD é importante para reduzir o risco de HICC, particularmente nos pacientes com FE diminuída e ICC (Sweeney MO *et al*, 2006). Desta forma, observamos que no nosso estudo o grupo AMEVD *off* apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação ao substrato e aos promotores da estimulação ventricular (QRS mais longo, mais BAV, mais pacientes com antecedentes de IC e maior %PV) que resultaram em mais internamentos, embora não tenha sido estatisticamente significativos, mas com uma tendência que pode vir a ser demonstrada num período de estudo mais alargado.

Andersen H *et al* realizaram um estudo a longo prazo em pacientes com DNS com dispositivos de câmara única AAI/R e observaram que a estimulação auricular está associada a menor ocorrência de FA e significativamente menos ocorrências de eventos trombo-embólicos, mas sem diferença significativa na mortalidade e desenvolvimento de ICC (Andersen H *et al*, 1997). Os resultados do nosso estudo não demonstraram esta associação, tendo-se verificado que o aumento da %PA aumenta a %CA de forma significativa em ambos os grupos, encontrando-se em concordância com a meta-análise

realizada por Elkayam LU *et al* cujos resultados mostraram uma direta e consistente relação entre a estimulação auricular e a FA (Elkayam LU *et al*, 2011).

Nos diversos estudos realizados até hoje para determinar a eficácia dos algoritmos de minimização da estimulação do VD como o *SAVE PACe trial*, o *INTRINSIC RV study*, entre outros, os resultados tem sido semelhantes e indicam que estes algoritmos reduzem de forma significativa a estimulação desnecessária do VD em pacientes com DNS e condução AV intacta ou BAV paroxístico, assim como a carga arritmica e a progressão da FA contribuindo para um melhor prognóstico em termos de morbidade e mortalidade. Também no nosso estudo se verificou uma redução significativa da %PV no grupo AMEVD *on* (80,19% *versus* 34,30%,  $p=0,006$ ), a %CA também foi mais baixa neste grupo durante todo o período de seguimento (3,97% *versus* 7,61%,  $p=0,092$ ), mas revelando-se estatisticamente significativa apenas a médio prazo (até, aproximadamente, ao 10º mês), comprovando os resultados do estudo realizado anteriormente por Cabanelas N *et al*, neste mesmo centro, e que mostraram este benefício significativo após um ano da implantação e menor benefício a longo prazo.

## **Conclusões**

Os AMEVD revelaram um valor prognóstico importante, reduzindo significativamente a %PV e conseqüentemente a %CA. A taxa de risco para internamentos por causas cardiovasculares, nomeadamente ICC e AVC, e mortalidade geral são tendencialmente menores, ainda que sem diferenças estatisticamente significativas. Observou-se uma redução na mortalidade por causas cardiovasculares marginalmente significativa, com tendência estatisticamente significativa a longo prazo.

## **Limitações do estudo**

O estudo apresenta limitações importantes que se relacionam com a dimensão da amostra e com a duração do período de seguimento. A amostra é pequena e relativa a um único centro, uma amostra mais representativa e com maior número de centros envolvidos eventualmente traduziria resultados com maior significado estatístico. Os resultados do estudo demonstraram tendência para maior benefício dos AMEVD na redução da morbidade e mortalidade num prazo mais alargado, pelo que um período de

seguimento mais longo, eventualmente, poderá comprovar de forma significativa esta tendência.

Os grupos apresentam diferentes composições em termos de indicações para o implante de *pacemaker* e no grupo AMEVD *off* a frequência de BAV de 3º e 1º grau são mais elevadas razão que pode ter levado a uma maior %PV.

O facto de ser um estudo de natureza retrospectivo implica que as conclusões sejam apenas interpretadas como hipóteses.

### **Perspetivas futuras**

Ficou demonstrado neste trabalho que os AMEVD apresentam, de facto, um efeito benéfico na redução dos efeitos deletérios da estimulação do VD. Contudo, nem todos os pacientes beneficiam desse efeito, havendo necessidade de procurar estratégias alternativas.

A minimização da estimulação na AD e a procura de locais alternativos para estimulação auricular, como a estimulação na região do feixe de Bachmann, no septo inter-auricular baixo (próximo do triângulo de Koch) e a estimulação auricular dupla no apêndice auricular direito e no septo inter-auricular baixo (junto ao seio coronário) são alternativas que parecem beneficiar na redução e progressão da FA (Mateas, FR *et al*, 2007).

A procura de locais endocárdicos alternativos para a estimulação do VD pode representar uma alternativa com potenciais benefícios na redução dos efeitos deletérios da estimulação apical, sobretudo em pacientes com elevadas necessidades de estimulação ventricular. Contudo, o local alternativo mais estudado é a posição septal, que representa uma heterogeneidade de possíveis locais de estimulação (Júnior OS *et al*, 2011). É necessário aguarda resultados de estudos prospetivos que envolvam um número significativo de pacientes e incluam todas as etiologias para implante de *pacemaker* de forma a definir o local de eleição para a estimulação do VD.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Simantirakis EM, Arkolaki EG, Vardas PE. Novel pacing algorithms: do they represent a beneficial proposition for patients, physicians and health care system? *Europace*. 2009; 11: 1272-1280.

Abreu CDG, Nunes MCP, Barbosa MM, Rocha MOC, Ribeiro ALP. Dessincronia ventricular e aumento dos níveis de BNP na estimulação apical do ventrículo direito. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011; 97(2): 156-162.

Levine PA. Ventricular pacing: to pace or not to pace. *Europace*. 2010; 12: 11-14.

Silva RT, Filho MM, Oliveira JC, Lima CEB, Martins DGMC, Guirão CI, Niskiódka SAD, Costa R, Sosa EA. Remodelamento ventricular na estimulação cardíaca apical do ventrículo direito. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007; 88(2): 152-158.

Sizili-Torok T, Thornton A. The effects of right ventricular pacing on left ventricular function. Stimulation of the right ventricular apex: should it be the gold standard?. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2003; 3(2): 74-80.

Wilcock BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002; 288 (24): 3115-23.

Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, Sheldon T, Lamas GA, for the Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction (SAVE PACe) trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(10): 1000 - 8.

Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(9): 764-76.

Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schiron E; Orav EJ, Hellkamp A, Goldman L. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 346 (24): 1856 – 62.

Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet*. 1997; 350: 1210–6.

Silva RT, Martinelli Filho M, Oliveira JC, Lima CEB, Martins DGMC, Guirão CI, Nishiólka SAD, Costa R, Sosa EA, Ramires JAF. Remodelamento ventricular na estimulação cardíaca apical do ventrículo direito. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007; 88(2): 152-158.

Olshansky B, Day JD, Moore S, Gering L, Rosenbaum M, McGuire M, Brown S, Lerew DR. Is dual-chamber programming inferior to single-chamber programming in an implantable cardioverter-defibrillator? Results of the INTRINSIC RV (Inhibition of Unnecessary RV Pacing with AVSH in ICDs) study. *Circulation*. 2007; 115(1): 9-16.

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; 12: 96-102.

Schurmans J, Pakarinen S, Voitek J, Barr C, Peytchev P, Hall M, Himmrich E, Willems V, Bauer A. EVITA: Minimization of pacing in the ventricle by using the VIP feature. *Europace*. 2010; 12 (suppl 1): i41.

Espaço Publicitário St. Jude Medical. Algoritmo VIP (Ventricular Intrinsic Preference) da St. Jude Medical. *Relampa*. 2007; 20(2): 155-157.

Espaço Publicitário St. Jude Medical. Busca automática da condução intrínseca. *Relampa*. 2005; 18(2): 91-92.

Veasey RA, Arya A, Silberbauer J, Sharma V, Lloyd GW, Patel NR, Sulke AN. The relationship between right ventricular pacing and atrial fibrillation burden and disease progression in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the long-MinVPACE study. *Europace*. 2011; 13: 815-820.

Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RM, Lee KL, Lamas GA; for the Mode Selection Trial (MOST) Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003; 107: 2932-2937.

Kolb C, Schimdt R, Dietl J, Weyerbrock S, Morgenstern M, Fleckenstein M, Beier T, Bary CV, Mackes KG, Widmaier J, Krevzer J, Semmler V, Zrenner B. Reduction of right ventricular pacing with advanced atrioventricular search hysteresis: results of the PREVENT study. *PACE*. 2011; 34: 975-983.

Manual de referência. Medtronic ENRHYTHM 1501 DR. 2004.

Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart failure during cardiac pacing. *Circulation*. 2006; 113: 2082-2088.

Funck R, Boriani G, Manolis A, Püerfellner H, Mont L, Tukki R et al. The MINERVA study design and rationale: a controlled randomized trial to assess the clinical benefit of minimizing ventricular pacing in pacemaker patients with atrial tachyarrhythmias. *American Heart Journal*. 2008; 156: 445-51.

Mateas FR, Ojo JL, Pichardo RB, Jiménez MP e Salinas JRC. Efectos de la estimulación cardíaca convencional. Estimulación en sitios alternativos. *Revista Espanhola de Cardiologia*. 2007; 7 (supl. G): 20-39.

Júnior OS, Melo CS, Marra M e Correia D. Sítios endocárdicos alternativos na estimulação cardíaca artificial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011; 96 (1): 76-85.

Elkayam LU, Koehler JL, Sheldon TJ, Glotzer TV, Rosenthal LS e Lamas GA. The influence of atrial and ventricular pacing on the incidence of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Pace*. 2011; 34: 1593-1599.

Espaço Publicitário Biotronik. Cylos 990 – A melhor qualidade de vida para os pacientes. *Relampa*. 2008; 21(4): 347-349.

Gillis A., Püerfellner H., Israel C., Sunthorn H., Kacet S., Anelli-Monti M. et al. Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV Block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; 29: 697–705.

## WEBGRAFIA

Sorin, SafeR. Disponível em <http://www.sorin.com/product/safertrade-1>, a 6 de maio de 2012.

The Board of Trustees at the University of Illinois, College of Engineering. "Managed Ventricular Pacing (MVP)". Disponível em <https://wiki.engr.illinois.edu/pages/viewpage.action?pageId=44734183>, a 6 de maio de 2012.

Zerah T, Sitbon H, Granger P from clinique de la Dhuys, Bagnolet; Centre Cardiologique d' Evéquemont, France (2008). Reducing unnecessary right ventricular pacing using the IRS algorithm (Cardiostim poster). Disponível em <http://www.pacemaker-online.net/pdf/cardiostim.pdf>, a 6 de maio de 2012.

N Cabanelas, Martins VP, Durão D, Valente F, Alves M, Francisco A, Branco P, Silva G F from Cardiology Department, Santarém Hospital, Portugal (2010). Dual-chamber pacing modes to minimize right ventricular pacing: Medium and long-term clinical outcomes. XIV International Symposium on Progress in Clinical Pacing Abstract book: 14-15. Disponível em <http://www.aimgroup.eu/2010/pacing/files/Abstractbook.pdf>, a 25 de junho 2012.