

ANTÔNIO DA SILVA MENEZES JÚNIOR

**Efeitos da sobreestimulação atrial
dinâmica associada ao marcapasso duplo-
sítio atrial e ao uso de β -bloqueador na
prevenção da fibrilação atrial recorrente**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências.**

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli Filho

São Paulo

2004

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Menezes Júnior, Antônio da Silva

Efeitos da sobreestimulação atrial dinâmica associada ao marcapasso duplo-sítio atrial e ao uso de β -bloqueador na prevenção da fibrilação atrial recorrente / Antônio da Silva Menezes Júnior. -- São Paulo, 2004.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Martino Martinelli Filho.

Descritores: 1.FIBRILAÇÃO ATRIAL/terapia 2.ESTIMULAÇÃO CARDÍACA ARTIFICIAL/métodos 3.FIBRILAÇÃO ATRIAL/prevenção & controle 4.BETA-ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS/uso terapêutico 5.RECIDIVA/prevenção & controle 6.ESTUDOS DE CASOS E CONTROLES 7.ESTUDOS DE AVALIAÇÃO 8.SEGUIMENTOS 9.QUALIDADE DE VIDA

USP/FM/SBD-064/04

RECONHECIMENTO E RESPEITO

“**Preciso de Ti**, preciso do Teu perdão

Preciso de Ti, quebranta meu coração

Como a corça anseia por águas

Como terra seca, assim é a minh'alma

Preciso de Ti

Distante de Ti, Senhor, não posso viver

Não vale a pena existir

Escuta o meu clamor

Mais que o ar que eu respiro

Preciso de Ti

Não posso esquecer o que fizeste por mim

Como alto é o céu, Tua misericórdia é sem fim

Como um pai se compadece dos filhos

Assim Tu me amas

Afasta as minhas transgressões

Preciso de Ti

E as lutas vêm tentando me afastar de Ti

Frieza e escuridão procuram me cegar

Mas eu não vou desistir

Ajuda-me, Senhor,

Eu quero permanecer contigo até o fim.”

Fonte: Pr. Márcio Roberto Vieira Valadão - Igreja Batista da

Lagoinha - Diante do Trono 4 (2001)

DEDICATÓRIAS

Ao Instituto do Coração (INCOR) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), que me propiciou a pós-graduação no ano de 2004. Esta pesquisa é uma homenagem a todos os amigos que enriquecem a Medicina com seu trabalho e com sua ciência.

Ao meu pai (*in memoriam*).

À minha mãe, Terezinha.

Aos meus irmãos, André e Meimei.

Aos meus grandes amigos, Marcos, Luiz Carlos e

Dilce Gaspar (*in memoriam*),

com esperança e confiança no futuro.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. MARTINO MARTINELLI FILHO, pela confiança em mim depositada para o desenvolvimento desta pesquisa e pela eficiência, qualidade própria de profissionais dedicados à ciência, à pesquisa e ao ensino.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. OSVALDO TADEU GRECO, chefe do Departamento de Cardiologia, da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - Hospital de Base, pelo exemplo e incentivo à pesquisa e à docência.

Ao Instituto do Coração (InCor - SP), nas pessoas dos doutores JOSÉ ANTÔNIO FRANCHINI RAMIRES, EDUARDO ARGENTINO SOSA, CÉSAR GRUPPI, ANÍSIO PEDROSA, SILVANA NISHIÓKA e JÚLIO CÉSAR DE OLIVEIRA, pelos anos de convivência fraterna e educativa.

À Equipe de Cirurgia de Marcapassos, chefiada pelo Prof. Dr. ROBERTO COSTA e seus Assistentes: Dr^a. ELIZABETH CREVELARI e Dr. WAGNER TAMAKI, responsáveis pelos implantes dos marcapassos.

Ao Residente do Serviço de Marcapasso, Dr. CARLOS CLÉBER SANTOS MENEZES, pela dedicação, amizade e pelo grande apoio.

À Sr^a. ÂNGELA T. PAES, responsável pela análise estatística.

À Diretoria, aos engenheiros e funcionários da St. Judes Medical TM, pelo apoio técnico e logístico oferecido.

Aos acadêmicos da Universidade Federal Goiás (Faculdade de Medicina), HUMBERTO GRANNER MOREIRA e MURILO T. DAHER, pela grande dedicação, eficiência e pelo empenho.

À LINDINALVA OLIVEIRA TEIXEIRA, pela dedicação e pelo auxílio no transcorrer dos quatro anos deste curso de pós-graduação.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

<u>1. INTRODUÇÃO</u>	1
<u>1.1</u> <u>Considerações Gerais</u>	2
<u>1.2</u> <u>Mecanismos Eletrofisiológicos (remodelamento atrial eletrofisiológico, contrátil e estrutural)</u>	4
<u>1.3</u> <u>Remodelamento Autonômico</u>	8
<u>1.4</u> <u>Tratamento Farmacológico</u>	11
<u>1.5</u> <u>Tratamento Não Farmacológico</u>	13
<u>1.6</u> <u>Tratamento Cirúrgico da Fibrilação Atrial</u>	14
<u>1.7</u> <u>Terapêutica Com Marcapasso</u>	15
<u>2. OBJETIVO</u>	32
<u>2.1</u> <u>Desfecho Primário</u>	33
<u>2.2</u> <u>Desfechos Secundários</u>	33
<u>3. PACIENTES</u>	34
<u>4. METODOLOGIA</u>	37
<u>4.1</u> <u>Sistema de Estimulação</u>	40
<u>4.1.1.</u> <u>Implante do sistema de estimulação duplo-sítio atrial e ventricular</u>	40
<u>4.1.2.</u> <u>Características técnicas do marcapasso <i>Integrity AFx</i></u>	41
<u>4.2</u> <u>Randomização e Distribuição da Casuística</u>	51
<u>4.3</u> <u>Seguimento dos Pacientes</u>	56
<u>4.3.1</u> <u>Avaliação clínica</u>	56
<u>4.3.2</u> <u>Avaliação eletrônica do sistema de estimulação</u>	56
<u>4.3.3</u> <u>Monitorização ambulatorial do eletrocardiograma – Holter de 24 horas</u>	57
<u>4.3.4</u> <u>Ecocardiograma bidimensional transtorácico com Doppler</u>	58
<u>4.3.5</u> <u>Questionário de qualidade de vida (SF-36)</u>	60
<u>4.4</u> <u>Variáveis Analisadas</u>	61
<u>4.5</u> <u>Análise Estatística</u>	62

<u>5. RESULTADOS</u>	64
<u>5.1 Avaliação Clínica</u>	66
<u>5.1.1 Ocorrência de palpitações, pré-síncope, síncope ou dor precordial</u>	66
<u>5.1.2 Classe Funcional de Insuficiência Cardíaca Congestiva (NYHA)</u>	68
<u>5.1.3 Hospitalizações por fibrilação atrial e cardioversões farmacológicas e elétricas</u>	70
<u>5.1.4 Eventos tromboembólicos cardíacos e uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários</u>	73
<u>5.2 Avaliação Eletrônica do Sistema de Estimulação</u>	74
<u>5.2.1 Tempo total de amostra pela telemetria, porcentagem de estimulação atrial e ventricular</u>	74
<u>5.2.2 Valores da mudança automática de modo (AMS)</u>	77
<u>5.2.3 Com relação aos dados do implante</u>	80
<u>5.3 Qualidade de Vida pelo SF-36</u>	80
<u>5.3.1 Grupo I</u>	80
<u>5.3.2 Grupo II</u>	81
<u>5.4 Holter de 24 h Dois Canais</u>	86
<u>5.5 Ecocardiograma Bidimensional com Doppler</u>	88
<u>6. DISCUSSÃO</u>	90
<u>6.1 Efeitos da Estimulação Atrial e do Algoritmo de Sobreestimulação Atrial Dinâmica</u>	91
<u>6.2 Porcentagem de Estimulação Atrial</u>	96
<u>6.3 Melhora da Qualidade de Vida nos Pacientes com Fibrilação Atrial e Estimulação Atrial Otimizada</u>	98
<u>6.4 Taxa de Hospitalização, Cardioversões Elétricas e Farmacológicas e Custo-Benefício nos Tratamentos dos Pacientes Portadores de Fibrilação Atrial Crônica</u>	101
<u>6.5 Holter de 24 Horas Dois Canais (Monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas)</u>	102
<u>6.6 Papel da Ecocardiografia Transtorácica na Fibrilação Atrial</u>	104
<u>6.7 Limitações do Estudo</u>	106
<u>7. CONCLUSÕES</u>	107
<u>8. ANEXOS</u>	109
<u>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	115

LISTA DE ABREVIATURAS

AAI – Modo que estimula o átrio e se inibe por batimento atrial

AAS – Ácido Acétil Salicílico

AD – Átrio Direito

AE – Átrio Esquerdo

AMS – *Automatic Mode Switching* (Mudança Automática de Modo)

AV – Atrioventricular

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BP – *Body Pain* (Dor no corpo)

BPM – Batimentos Por Minuto

Ca²⁺ – Íon Cálcio

CM1– eletrodo positivo colocado sobre a 5^a costela, exatamente na linha axilar anterior esquerda e o negativo sobre a clavícula direita, paraesternal

CM5– eletrodo positivo sobre a 4^a articulação esternocostal direita e o negativo sobre a clavícula esquerda, paraesternal

DAO – *Dynamic Atrial Overdrive* (Sobreestimulação Atrial Dinâmica)

DDD – Modo que estimula tanto o átrio, como o ventrículo, e se inibe pelo batimento atrial ou ventricular

DDDR – Modo que estimula tanto o átrio, como o ventrículo e se inibe pelo batimento atrial ou ventricular, associado a um sensor

DDIR – Modo que estimula tanto o átrio, como o ventrículo e se inibe pelo batimento ventricular, associado a um sensor

DNS – Doença do Nó Sinusal

DSVE – Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo

EAO – Estimulação Atrial Otimizada

EDS – Espessura Diastólica do Septo

EDPPV – Espessura Diastólica da Parede Posterior do Ventrículo

FA – Fibrilação Atrial

FC – Frequência Cardíaca

FDTA – Frequência de Detecção de Taquiarritmia Atrial

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

GH – *General Health* (Saúde Geral)
ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva
I_{Ca} – Corrente de Cálcio
I_{NA} – Corrente de Sódio
IFAF – Intervalo de Frequência Atrial Filtrada
MH – *Mental Health* (Saúde Mental)
ms – milisegundos
MCS – *Mental Component Standard* (Componente Mental Basal)
NYHA – *New York Heart Association* (Classe funcional de ICC)
OSC – Óstio do Seio Coronário
PCS – *Physical Component Standard* (Componente Físico Basal)
PET – Tomografia por Emissão de Positrons
PF – *Physical Functioning* (Função Física)
P-P – Intervalo PP no Eletrocardiograma
PPM – Pulsos Por Minuto
PRA – Período Refratário Atrial
PRE – Período Refratário Efetivo
PRAPV – Período Refratário Atrial Pós - Ventricular
PVM – Prolapso da Valva Mitral
RE – *Role Emotional* (Estado Emocional)
SNA – Sistema Nervoso Autônomo
SF – *Social Function* (Função Social)
TA – Taquicardia Atrial
TSV – Taquicardia Supra-Ventricular
VDF – Volume Diastólico Final
VDVE – Volume Diastólico do Ventrículo Esquerdo
VT – *Vitality* (Vitalidade)
VVI – Modo que estimula o ventrículo e se inibe por batimentos ventriculares
VVIR – Modo que estimula o ventrículo e se inibe por batimentos ventriculares, também tem a capacidade de aumentar e diminuir a frequência pelo sensor
% A – Porcentagem de estimulação atrial
% V – Porcentagem de estimulação ventricular

RESUMO

MENEZES JUNIOR, A. S. **Efeitos da Sobreestimulação Atrial Dinâmica Associada ao Marcapasso Duplo-Sítio Atrial e ao uso de β -bloqueador na Prevenção da Fibrilação Atrial Recorrente.** São Paulo, 2004. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

A Fibrilação Atrial (FA) ainda representa um grande desafio aos especialistas porque sua incidência na população geral persiste elevada (taxas de até 6% acima de 65 anos). Além disso, sua morbi-mortalidade é significativa, apesar dos avanços atuais da terapêutica, seja não invasiva (farmacológica) ou invasiva. Nesta se incluem a ablação da arritmia, a ablação do nó atrioventricular, o tratamento cirúrgico e também, a terapia com marcapasso. Estabeleceu-se o termo Estimulação Atrial Otimizada (EAO) para a associação entre estimulação duplo-sítio atrial, frequência de estimulação acima da intrínseca, algoritmo funcional específico do gerador (Sobreestimulação Atrial Dinâmica) ligado e uso do β -bloqueador. OBJETIVO: avaliar os efeitos da EAO na prevenção dos episódios de fibrilação atrial recorrente. Desfecho primário: quantificar a taxa de episódios de fibrilação atrial documentados. Desfechos secundários: 1) qualidade de vida; 2) avaliação de sintomas específicos cardiovasculares; 3) taxa de internações hospitalares; 4) taxa de cardioversões elétricas e farmacológicas e 5) eventos cardíacos adversos. POPULAÇÃO E METODOLOGIA: dentre os pacientes da Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca do InCor - HCFMUSP, foram selecionados 27 pacientes (pacs) com FA paroxística recorrente e Doença do Nó Sinusal. Todos foram submetidos ao implante de marcapasso duplo-sítio atrial e ventricular e a seguir, randomizados em dois grupos, **GRUPO I** (três meses iniciais com EAO e algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica ligado e mais três com o mesmo desligado) e **GRUPO II** (seqüência inversa do GRUPO I). Para os dois grupos a programação do modo de estimulação foi DDDR e então, todos iniciaram o uso de beta-bloqueador (Atenol 100 mg/dia). Após três meses de seguimento, os grupos foram submetidos à: 1) avaliação clínica - sintomas cardiovasculares, classe funcional (NYHA), história de internações por FA, número de cardioversões e eventos adversos, 2) avaliação eletrônica do sistema de estimulação - mudança automática de modo (AMS), 3) Holter de 24 horas, 4) Ecodopplercardiograma e 5) preenchimento do questionário SF-36 de qualidade de vida. Logo, os grupos foram cruzados e após seis meses, realizou-se nova avaliação clínica e eletrônica do sistema de estimulação e exames complementares. RESULTADOS: os pacs. com

estimulação atrial otimizada e algoritmo de sobreestimulação ligado, quando comparados ao o grupo com os mesmo algoritmo desligado, apresentaram menores taxas de: FA / semana ($p < 0,001$); ativações do AMS (média de $61,5 \pm 79,0$ e ($p < 0,01$)); hospitalizações por FA (média de $2,85 \pm 1,83$ e ($p < 0,001$)); cardioversões químicas e elétricas ($p < 0,001$). Além de maior % de estimulação atrial (média de $97,8 \pm 1,68$ e $p < 0,001$) e melhores índices dos componentes físico e mental da qualidade de vida, onde PCS com média de $53,17 \pm 5,5$ e ($p < 0,001$) e MCS com média de $50,0 \pm 4,89$ e ($p < 0,006$). CONCLUSÕES: a EAO marcada por estimulação duplo-sítio atrial, freqüência de estimulação acima da intrínseca, algoritmo funcional do gerador ligado e uso do β -bloqueador, implicou na redução da taxa de recorrência da FA e melhora clínica dos pacientes.

ABSTRACT

MENEZES JÚNIOR, A. S. **Effects of Dynamic Atrial Overdrive Associated to the Dual-Site Atrial Pacemaker and the β -blocking Usage in the Recurrent Atrial Fibrillation Prevention.** São Paulo, 2004. Tese (Doutorado em Ciências) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

The Atrial Fibrillation (FA) at a standstill represents a great challenge to the specialists because its incidence in the general population maintains higher (taxes up to 6% above 65 years). Besides, its morbi-mortality is significant, despite of the current therapeutic progresses, whether is non invasive (pharmacological) or invasive. In which are included the arrhythmia ablation, the atrioventricular node ablation, the surgical treatment and also, the therapy with pacemaker. It settled down the term Optimized Atrial Stimulation (OAS) for the association among dual-site atrial pacemaker, stimulation frequency above the intrinsic, generator specific functional algorithm (Dynamic Atrial Overdrive) activated and the β -blocking usage. **OBJECTIVE:** to evaluate the OAS effects in the prevention of the recurrent AF episodes. **Primary end-point:** to quantify the documented atrial fibrillation episodes tax. **Secondary end-points:** 1) quality of life; 2) evaluation of cardiovascular specific symptoms; 3) internment hospital tax; 4) electric and pharmacological cardioversions tax and 5) adverse heart events. **POPULATION AND METHODOLOGY:** among the patients of the Heart Stimulation Clinical Unit of InCor - HCFMUSP, 27 were selected patient with recurrent AF and Sick Sinus Syndrome. All were submitted to the pacemaker dual-site atrial and ventricular implant and to proceed, randomized in two groups, **GROUP I** (three initial months with EAO and dynamic overdrive atrial algorithm activated and more three with the same turned off) and **GROUP II** (the GRUPO I inverse sequence). For the two groups the programming in the stimulation mode was DDDR and then, all started the β -blocking usage (Atenol 100 mg/dia). After three month follow-up, the groups were submitted to the: 1) clinical evaluation - cardiovascular symptoms, functional class (NYHA), internments history for AF, cardioversion number and adverse events, 2) the stimulation system electronic evaluation - automatic mode switching (AMS), 3) 24 hours Holter, 4) Echodopplercardiogram and 5) the questionnaire quality of life SF-36 completion. Therefore, the groups were crossed-over and after six months, it took place new clinical and electronic evaluation system and complementary exams. **RESULTS:** the patients with optimized atrial stimulation and algorithm activated, when compared to the group with the same turned off, presented smaller taxes of: FA / week ($p < 0,001$); activations of AMS (average of $61,5 \pm 79,0$ and ($p < 0,01$)); hospitalizations for FA (average of $2,85 \pm 1,83$ and ($p < 0,001$)); chemical and electric cardioversions ($p < 0,001$). Besides, atrial stimulation percentage (average of $97,8 \pm 1,68$ and $p < 0,001$) and better index of the components physical and mental of the quality of life, where PCS with average of $53,17 \pm 5,5$ and ($p < 0,001$) and MCS with average of $50,0 \pm 4,89$ and ($p < 0,006$). **CONCLUSIONS:** OAS marked by stimulation dual -site atrial ,

stimulation frequency above the intrinsic, functional algorithm activated and the β -blocking use implicated at the AF recurrence rate reduction and the patients' clinical improvement.

INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

A fibrilação atrial (FA) é o maior desafio atual de estudiosos da área de arritmias cardíacas, apresentando considerável morbi-mortalidade e incidência estimada em 0,4% na população geral e em até 5,9% naquela acima dos 65 anos. É a mais comum arritmia cardíaca sustentada e sua morbidade correlaciona-se aos fenômenos tromboembólicos, à perda do sincronismo atrioventricular e à manutenção de uma frequência cardíaca alta, além de ser considerada a maior causa de acidente vascular cerebral (KANNEL *et al.*, 1982; NATTEL *et al.*, 1994).

História de insuficiência cardíaca congestiva, doença valvar reumática, hipertrofia ventricular esquerda e aumento do átrio esquerdo são fatores de risco independentes e ligados à gênese da FA. Por conseguinte, a FA está, em 70% a 80% dos pacientes, associada à doença orgânica do coração. Em aproximadamente 30% dos casos remanescentes, a FA pode ocorrer na ausência de cardiopatia (FA solitária) ou sem nenhuma doença (FA idiopática) (EVANS; SWANN, 1954; CABIN *et al.*, 1990).

No Estudo de Framingham, 5184 indivíduos, com idade variando entre 30 e 62 anos, foram pesquisados e seguidos por 30 anos, encontrando-se 303 casos de FA. A incidência foi de 2%, em indivíduos

acima de 22 anos; 5%, naqueles entre 50 e 59 anos; e 9%, em indivíduos entre 80 e 89 anos. A hipertensão arterial sistêmica foi descoberta na metade da população com FA e em um terço da população controle. O risco de embolia foi relacionado à presença ou à natureza da cardiopatia de base e de acordo com o estudo, houve um risco desta incidência ser 5,6 vezes maior em pacientes com FA e não reumáticos, comparado com controles, e um risco de 17,6 vezes maior, em pacientes com FA de origem reumática. Em 75% dos pacientes, a complicação embólica resultou em acidentes cerebrovasculares severos (KANNEL *et al.*, 1982; KANNEL; WOLF, 1992).

A verdadeira incidência da FA no Brasil até o momento não foi levantada, mas calcula-se que seja mais incidente em homens do que em mulheres, na proporção de 2:1. Sabe-se, também, que a FA é muito mais freqüente na presença de DNS (síndrome bradi-taquicardia), de síndrome de Wolf-Parkinson-White e de taquicardias por reentrada nodal atrioventricular (DIRETRIZES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL, 2003).

A FA corresponde a 35% das internações hospitalares de causa arritmica, nos Estados Unidos (BIALY *et al.*, 1992), alterando a qualidade de vida do paciente e sendo responsável por significativa morbi-mortalidade (PRYSTOWYSK *et al.*, 1996).

A classificação mais utilizada, atualmente, para FA foi proposta por Camm e Gallagher. Nela, quando um paciente sofre o primeiro episódio, aplica-se o termo “de início recente” ou “primeira FA”. Após a reversão ao ritmo sinusal (espontânea ou por cardioversão), com duração superior a 30 segundos (forma sustentada), a FA pode não recorrer e ser usado o termo

FA inicial. A partir da recorrência, as formas clínicas podem ser assim consideradas: **permanente**, que não respondem à cardioversão (química ou elétrica); **persistente**, quando a FA é o ritmo predominante (geralmente apresenta duração acima de 7 dias), alternado com períodos de ritmo sinusal; e **paroxística**, quando os episódios recorrentes, cuja duração e frequência são bastante variáveis, alternam com períodos de reversão espontânea ao ritmo sinusal (CAMM; GALLAGHER, 1997).

1.2 Mecanismos Eletrofisiológicos (remodelamento atrial eletrofisiológico, contrátil e estrutural)

Evidências clínicas têm mostrado que a FA, quase invariavelmente, ocorre em um quadro de disfunção elétrica atrial, promovendo o substrato favorável para a arritmia. Um avanço importante, na compreensão da FA, foi o reconhecimento de que esta taquiarritmia, uma vez iniciada, altera as propriedades eletrofisiológicas atriais, facilitando a sua indução e manutenção, num processo chamado **remodelamento eletrofisiológico**. (Figura 1)

O comportamento eletrofisiológico foi estudado por em cabras mantidas artificialmente em FA. Evidenciou-se que a sua manutenção induzia a um encurtamento do período refratário efetivo (PRE) do átrio e a diminuição da refratariedade, relacionada à frequência cardíaca, era invertida, resultando em uma refratariedade curta, mesmo em baixas

freqüências cardíacas. Baseados nestes achados, os autores introduziram o conceito de que a “FA se transforma em FA” (“*AF begets AF*”), como se essas modificações fossem características próprias do comportamento refratário do átrio (WIJJFELS *et al.*, 1995).

Paralelamente, todos os demais estudos mostraram que a taquicardia atrial sustentada diminui o período refratário efetivo e, assim, induz à sustentação da FA, diminuindo o comprimento de onda e permitindo que o átrio acomode um número significativo de circuitos de reentrada funcional, dificultando a possibilidade de sua terminação espontânea (RENSMA *et al.*, 1988; WANG *et al.*, 1992). Essas alterações se tornam máximas e tendem a se consolidar antes mesmo do estabelecimento da FA. A diminuição da velocidade de condução atrial também parece ser causada pela taquicardia atrial (WIJJFELS *et al.*, 1997; GASPO *et al.*, 1997; DAOUD *et al.*, 1996) e possui uma evolução mais lenta que as alterações no PRE, podendo ser mais um fator a promover FA, mesmo depois que essas alterações tenham se estabilizado (GASPO *et al.*, 1997).

Juntamente com as alterações do PRE e com a diminuição da velocidade de condução, **a variabilidade espacial da refratariedade no átrio** é um outro fator importante que contribui para estabelecer a essência das alterações eletrofisiológicas, causadas pela taquicardia atrial. Estudos contemporâneos indicam que alterações no PRE atrial são espacialmente variáveis entre diferentes regiões atriais, resultando em uma heterogeneidade refratária e aumentada em todo átrio, contribuindo, dessa

forma, para o estabelecimento do remodelamento atrial promovido pela FA. (GASPO *et al.*, 1997; FAREH *et al.*, 1998).

A FA promove alterações celulares ultra-estruturais, isto é, aumento do número e tamanho das mitocôndrias, rupturas dos retículos sarcoplasmáticos, aumento dos nucléolos e dilatação dos retículos endoplasmáticos rugosos. Essas foram algumas das modificações encontradas no átrio de cães submetidos à FA induzida e apesar de não específicas, essas são freqüentemente causadas pelo acúmulo de cálcio por essas organelas (MORILLO *et al.*, 1995). Demonstra-se que o período refratário atrial sofre, rapidamente, um decréscimo importante após o início da arritmia e ao seu término, esses valores tendem a se normalizar, no mesmo padrão cinético da queda inicial (GOETTE *et al.*, 1996).

Em nível celular, o Ca^{2+} entra nas células miocárdicas via I_{Ca} , em cada potencial de ação, e, dessa forma, um acréscimo significativo na freqüência atrial aumenta substancialmente o Ca^{2+} celular. O influxo celular progressivo de Ca^{2+} ameaça a viabilidade das células e estas respondem, no sentido de minimizar o impacto da freqüência cardíaca aumentada na carga intracelular de Ca^{2+} . Mecanismos de defesa, a curto prazo, incluem a inativação de I_{Ca} dependente da voltagem e da concentração de Ca^{2+} intracelular (COURTEMANCHE *et al.*, 1998). A longo prazo, a concentração de RNA mensageiro que codifica a subunidade alfa do canal iônico da I_{Ca} diminui, o que, por sua vez, diminui a I_{Ca} (YUE *et al.*, 1997; VAN WAGONER *et al.*, 1999).

As diminuições da I_{Ca} , tanto a curto quanto a longo prazo, reduzem a entrada de Ca^{2+} e ajudam a prevenir uma sobrecarga deste pelo influxo aumentado; entretanto, como a I_{Ca} é um importante fator para a manutenção do platô do potencial de ação, sua restrição diminui a duração do potencial de ação, reduz o período refratário e promove a indução e a manutenção da FA, por meio de múltiplo-circuito de reentrada (GASPO *et al.*, 1997). Além do distúrbio na regulação da I_{Ca} , a FA induz muitas outras alterações consistentes em nível celular, causadas pela ativação atrial excessivamente rápida.

A manipulação celular do Ca^{2+} é alterada e diminui a liberação sistólica deste (SUN *et al.*, 1998), em associação com concentrações modificadas de suas (Ca^{2+} intracelular) proteínas carreadoras (LAI *et al.*, 1999). A liberação diminuída de Ca^{2+} sistólico prejudica a contratilidade atrial e contribui para a ocorrência de estase sanguínea no átrio e de eventos tromboembólicos, após o término da FA. A I_{Na} também parece estar diminuída, contribuindo, possivelmente, para uma lenta diminuição da velocidade de condução atrial, que pode ajudar a promover a FA (GASPO *et al.*, 1997).

Na ausência de cardiopatia, níveis séricos de anticorpos antimiosina de cadeias pesadas foram detectados na FA paroxística, sugerindo o papel de mecanismos auto-ímmunes na gênese da arritmia.

Duas teorias são aceitas, na tentativa de se explicar os mecanismos eletrofisiológicos envolvidos na FA: **a da ativação focal e a das múltiplas ondas de reentrada**. A primeira demonstrou que a aplicação tópica de acontina no átrio originava taquicardia atrial rápida, que, por sua vez, induzia a FA. Os focos ectópicos, atualmente, podem ser evidenciados no nível das

veias pulmonares, da mesma forma que no ligamento de Marshall, nas veias cavas e em *crista terminalis* (SCHERF, 1947). A segunda sugeria que vários circuitos de reentrada atrial seriam responsáveis pela ocorrência da FA e que, para a sustentação da arritmia, seria preciso que uma área mínima de tecido atrial esteja envolvida (massa crítica) (MOE *et al.*, 1975). Atualmente, outros pesquisadores analisaram a seqüência de ativação na FA, observando a presença de condução anisotrópica atrial, dependendo dos valores do PRA e da velocidade de condução do impulso. Sabe-se que as duas teorias se completam e a presença de focos ectópicos, únicos ou múltiplos, ocasiona, em condições especiais, alterações da refratariedade e da velocidade de condução do tecido atrial, que favorecem a gênese dos circuitos reentrantes (DIRETRIZES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL, 2003) (Figura 1).

1.3 Remodelamento Autonômico

Segundo estudo experimental, em cães, de JAYACHANDRIAN *et al.* (2000) a FA induzida pela estimulação atrial rápida resulta tanto no remodelamento eletrofisiológico quanto autonômico do átrio. Tal conclusão foi confirmada por imagens dos terminais nervosos simpáticos atriais pela PET (Tomografia por Emissão de Positrons), assim como pelo aumento do conteúdo de norepinefrina tecidual. O remodelamento autonômico foi caracterizado pelo aumento da inervação atrial simpática e pela heterogeneidade dessa inervação. Essas alterações no estado autonômico

correlacionaram-se com as mudanças eletrofisiológicas que ocorreram no átrio. A dispersão da variabilidade do comprimento dos ciclos na FA foi maior no átrio direito, quando comparada com a do átrio esquerdo, e, simultaneamente, correlacionou-se com um aumento na heterogeneidade da inervação simpática do átrio direito. O bloqueio dos receptores β – adrenérgicos alenteceu significativamente a variabilidade do comprimento dos ciclos na FA.

A função autonômica alterada tem sido associada à patogênese da FA em modelos humanos (COUMEL, 1996) e animais (LEWIS *et al.*, 1921). Embora o aumento do tônus vagal demonstrou ser um fator causador da FA em animais (ZIPES *et al.*, 1974) e humanos, o papel do sistema nervoso autônomo na FA ainda é pouco compreendido (ZIPES *et al.*, 1986; SMEETS *et al.*, 1986; LIN *et al.*, 1997). Em humanos, o aumento da incidência da FA tem sido observado nos estados de aumentada atividade simpática. Os mecanismos basais de indução e sustentação da FA como resultado de um estado simpático alterado não estão esclarecidos.

Estudos anteriores mostraram que o bloqueio autonômico (β -bloqueador ou vagolítico do tipo atropina) não previne, a curto prazo, a diminuição no período refratário atrial de estimulação rápida em animais ou humanos. WIJFFELS *et al.* (1995) demonstraram que propranolol ou atropina apresentavam pequeno efeito no comprimento do ciclo da FA durante os primeiros sete dias da FA sustentada. Os deflagradores e os mecanismos de base deste remodelamento autonômico são desconhecidos. Achados recentes do reduzido fluxo sanguíneo miocárdico atrial e

similaridades histológicas entre o miocárdio ventricular isquêmico cronicamente e o miocárdio atrial na FA sustentada sugerem a possibilidade da isquemia como um deflagrador. Entretanto, os efeitos desta, a longo prazo, na inervação simpática ventricular são desconhecidos, mesmo sabendo-se que o infarto do miocárdio causa denervação simpática no ventrículo.

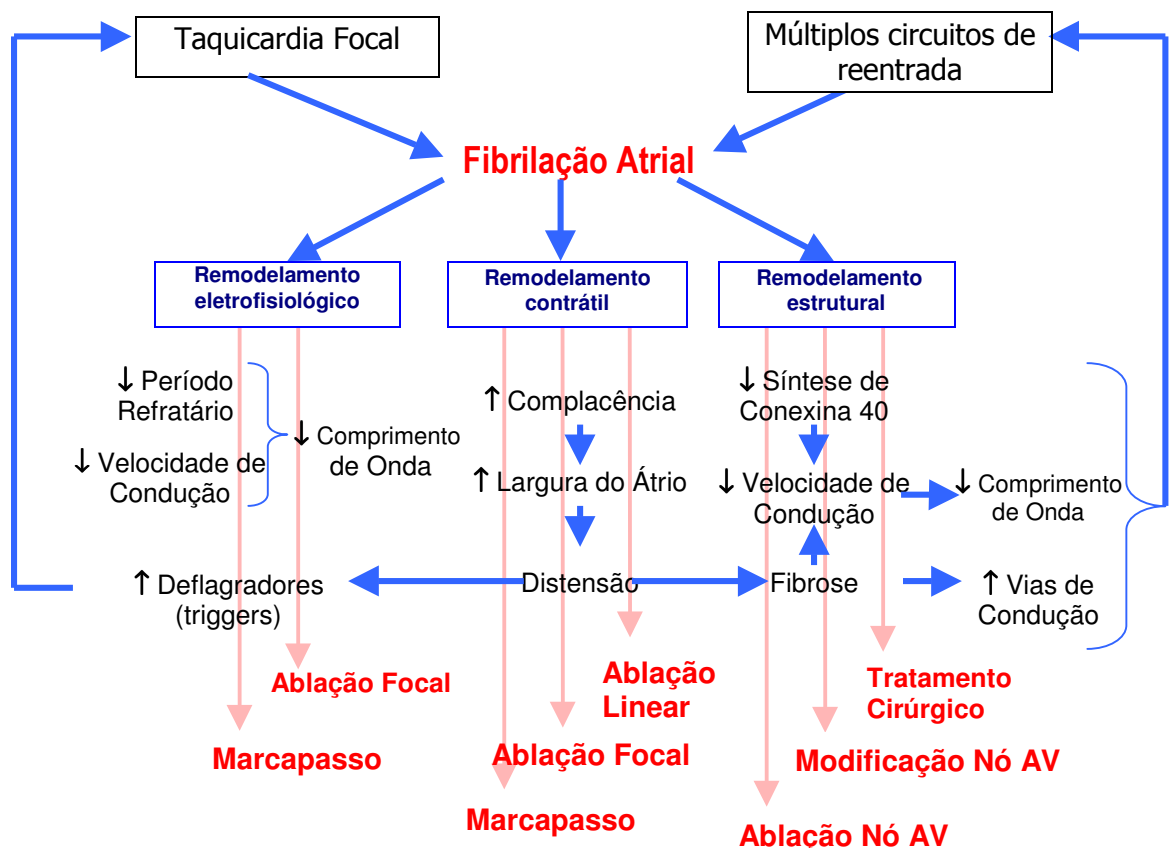


Figura 1. Os aspectos fisiopatológicos que envolvem o remodelamento (eletrofisiológico, contrátil e estrutural) atrial da FA e suas correlações terapêuticas.

Fonte: TIELEMAN, 2003.

1.4 Tratamento Farmacológico

Apesar do desenvolvimento de novas drogas antiarrítmicas para a prevenção de FA recorrente, em geral, elas não apresentam eficácia adequada, pois, além de estarem relacionadas a efeitos colaterais, quando usadas cronicamente, desencadeiam a pró-arritmia, fato que requer a suspensão da terapia. (Figura 2) A amiodarona, provavelmente, a mais efetiva das drogas antiarrítmicas para supressão da FA é a que menos causa pró-arritmia, mas é a que, possivelmente, quando se trata de uso contínuo, mais provoca sérios e potenciais efeitos colaterais (ROY *et al.*, 2000).

Recentemente, foi publicado o estudo AFFIRM, que comparou duas estratégias de tratamento farmacológico para FA em 4.060 pacientes: o controle do ritmo, com o uso das drogas antiarrítmicas e a cardioversão; e o controle da frequência, com as drogas que bloqueiam o nó atrioventricular (β -bloqueadores e digitálicos). Os pacientes foram seguidos por 3,5 anos, em média, e o estudo demonstrou que o grupo tratado com β -bloqueadores e digitálicos apresentou menor número de internações hospitalares e uma menor tendência à mortalidade ($p=0,08$), afora menos efeitos adversos às drogas antiarrítmicas e às cardioversões para o controle do ritmo cardíaco (WYSE *et al.*, 2002).

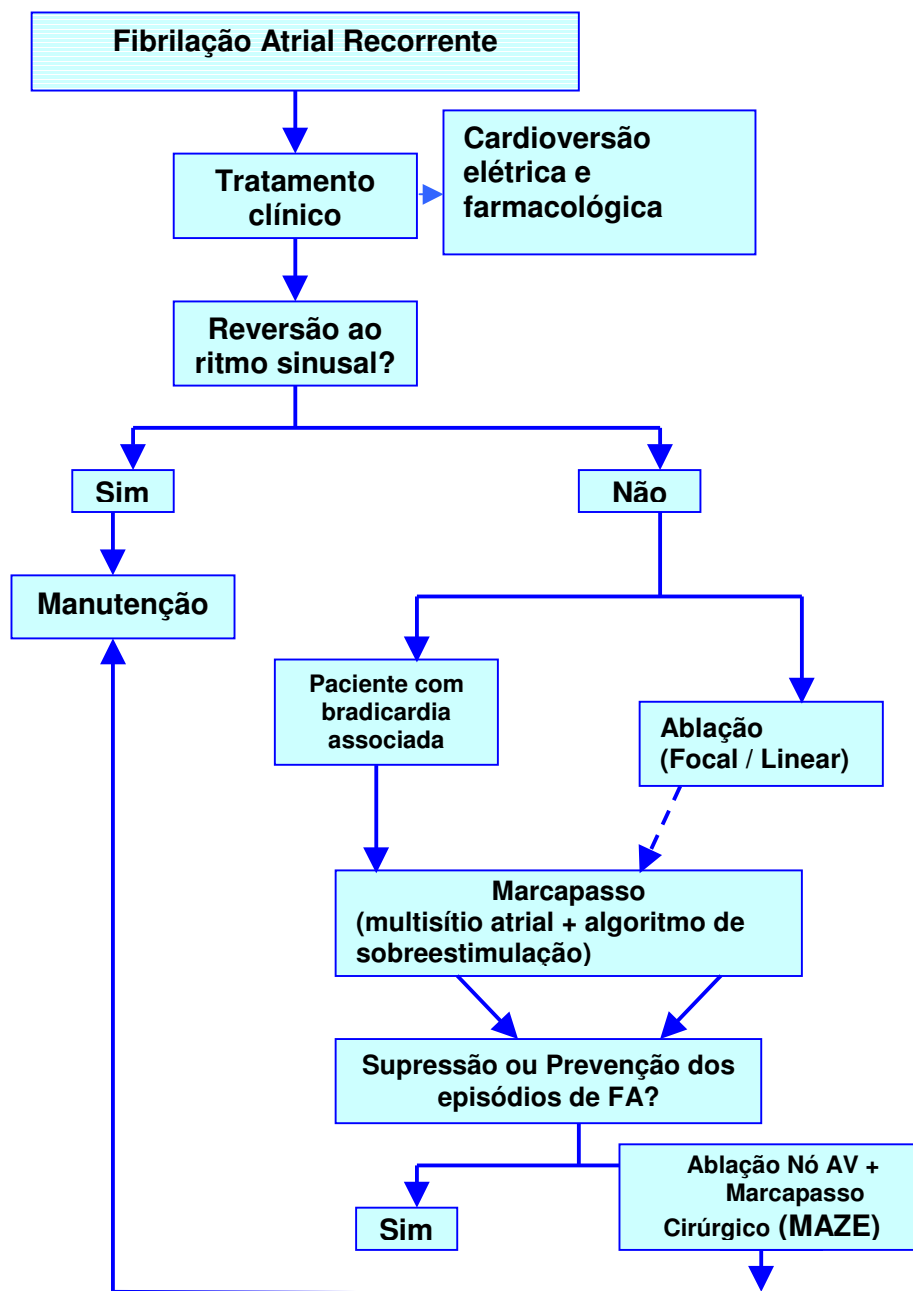


Figura 2. As opções terapêuticas da FA recorrente, seja não invasiva (farmacológicas) ou invasiva (não farmacológicas).

1.5 Tratamento Não Farmacológico – Ablação por Cateter

A ablação pode ser focal, dentro de uma veia pulmonar, na qual estão localizados 95% dos focos da FA (SHAH *et al.*, 1999), ocorrendo um maior número de focos arritmogênicos nas veias pulmonares superiores, quando comparado com o número presente nas veias inferiores (NATHAN *et al.*, 1966; HO *et al.*, 1999). As complicações mais comuns associadas ao procedimento são: a efusão pericárdica (4%), os eventos de isquemia transitória (2%) e a estenose sintomática de veia pulmonar (2%). (HAISSAGUERRE *et al.*, 1998; JAIS *et al.*, 1997; CHEN *et al.*, 1999). (Figura 2)

Normalmente, muitos pacientes têm focos múltiplos e também, novos focos podem emergir depois do procedimento e o risco de estenose de veia pulmonar limita a quantidade de energia de radiofrequência ou ultrassom, que podem ser liberados de forma segura dentro de uma veia pulmonar.

Tentativas de reproduzir os resultados do procedimento de Maze no laboratório de eletrofisiologia levaram à criação de lesões (ablações) lineares nos átrios direito e esquerdo. Em alguns estudos (HAISSAGUERRE *et al.*, 1996; GAITA *et al.*, 1998; PAPPONE *et al.*, 1999; GARG *et al.*, 1999), apenas de 6% a 25% dos pacientes com FA idiopática ou paroxística permaneceram livres de fibrilação sintomática, ao final do seguimento, havendo uma significativa melhora nos sintomas durante tratamento farmacológico, até então ineficazes, antes da ablação.

Atualmente, a ablação do nó atrioventricular utiliza-se energia de radiofrequência, com taxa de sucesso acima de 95%, que é associada a uma baixa incidência de efeitos adversos (SCHEINMAN; HUANG, 2000). A utilização de marcapasso com frequência mínima de 80/90 bpm, durante algumas semanas após a ablação, minimiza a ocorrência de morte súbita.

A modificação do nó atrioventricular refere-se à aplicação de energia de radiofrequência nas regiões direita posterior ou interseptais, promovendo uma redução significativa e contínua na frequência ventricular durante FA em 60% a 85% dos pacientes (WILLIAMSON *et al.*, 1994; FELD *et al.*, 1994; DELLA BELLA *et al.*, 1995) com uma baixa incidência (21%) de bloqueio do nó atrioventricular.

1.6 Tratamento Cirúrgico da Fibrilação Atrial

O procedimento de Maze visa criar barreiras anatômicas nos átrios, com a finalidade de diminuir a propagação dos microcircuitos reentrantes e desorganizados para um nível abaixo do ponto crítico, necessário para sustentar a FA. COX *et al.* (1993) demonstraram que uma série de incisões no átrio de pacientes com FA era, muitas vezes, efetiva, restabelecendo e mantendo o ritmo sinusal a longo prazo. Esse procedimento é peculiarmente executado em associação com cirurgias da valva mitral e de revascularização miocárdica. Estudos atuais, com grupos de 39 a 100 pacientes que foram submetidos ao procedimento de Maze, demonstraram

que 74% a 90% destes, respectivamente, se encontravam em ritmo sinusal dois a três anos após a cirurgia. A taxa de mortalidade cirúrgica foi de 1%, mas até 6% dos pacientes necessitaram de marcapasso (HANDA *et al.*, 1999; McCARTHY *et al.*, 2000).

1.7 Terapêutica Com Marcapasso

O marcapasso atrial, quando implantado por meio de técnicas convencionais (sistema dupla-câmara), e considerando os aspectos fisiopatológicos, demonstrou ser satisfatório na prevenção secundária da FA paroxística, ao corrigir a dispersão da refratariedade atrial induzida pela bradicardia e a irregularidade do ciclo cardíaco.

Novas pesquisas sugerem que técnicas mais avançadas de estimulação cardíaca possam atuar por meio dos seguintes mecanismos:

- a) sobreestimulação para a supressão de eventos prematuros;
- b) correção do atraso de condução interatrial (ressincronização);
- c) redução da extensão da área de tecido excitável que provoca limitação à instalação do circuito reentrante (biatrial) (REUTER *et al.*, 1998).

Modo, sítio e freqüência de estimulação são características específicas da estimulação atrial que, ao lado de algoritmos funcionais, recentemente incorporados aos dispositivos, parecem contribuir para a otimização da prevenção da FA. (Figura 2)

1.7.1 Modo de estimulação

1.7.1.1 Estudos retrospectivos

Em diferentes estudos retrospectivos, a incidência de FA foi relatada na faixa de 0% a 48% ao ano e durante seguimento observacional variando de um mês a 70 meses. Isso foi significativamente reduzido, quando comparado com a estimulação atrial isolada, na qual a incidência foi de 4,5% a 12,3% ao ano, associando-se com a redução simultânea de acidentes vasculares cerebrais, falência cardíaca e mortalidade.

Nesses estudos, também se observou que a magnitude do benefício foi maior em pacientes com doença do nó sinusal. A estimulação atrial isolada, também se mostrou superior à estimulação dupla-câmara e ventricular. Isso pode ser apenas conjectural, porque não há estudos de metaanálise feitos nesse sentido (SGARBOSSA *et al.*, 1993; ROSENQVIST *et al.*, 1988; SANTINI *et al.*, 1990).

1.7.1.2 Estudos prospectivos

O primeiro estudo prospectivo, randomizado, denominado **DANISH**, comparou os modos de estimulação AAI e VVI em 225 pacientes com DNS e condução atrioventricular normal. Após acompanhamento de aproximadamente 3,5 anos (40 meses), os resultados mostraram que 23% dos pacientes em VVI apresentaram FA, em alguma visita ambulatorial, em oposição a 14% daqueles em AAI. Além disso, FA crônica permanente

desenvolveu-se em 13% dos pacientes no modo VVI e em apenas 7% daqueles no modo AAI (ANDERSEN *et al.*, 1994).

Os pacientes continuaram sendo acompanhados por mais 5,5 anos e, em 1997, novos resultados revelaram que tanto a FA paroxística quanto a permanente estavam significativamente reduzidas no grupo em AAI. A análise das curvas de Kaplan-Meier, relacionadas à incidência de FA, evidenciaram um atraso no efeito deletério do modo VVI em torno de três anos, a partir do qual o efeito benéfico do modo AAI se torna expressivamente evidente (ANDERSEN *et al.*, 1997).

Em um estudo randomizado, comparando VVIR *versus* DDDR, o **PASE (Pacemaker Selection in the Elderly)**, 407 pacientes, acima de 65 anos e com indicação para implante de marcapasso definitivo, foram acompanhados durante dois anos e meio, a partir de 1998. Ao final desse período, não foram encontradas diferenças na qualidade de vida entre os dois modos, e também, não houve diferença significativa na incidência de FA entre os grupos. Não obstante, após trinta meses ficou confirmada uma tendência do modo DDDR em diminuir a incidência de FA, quando comparado com o modo VVIR (19% vs. 28%), no entanto, não significativa ($p=0,06$) (ELLENBOGEN *et al.*, 2000).

Nesse contexto de resultados contraditórios, o **Canadian Trial On Physiological Pacing (CTOPP)** foi o primeiro trabalho em larga-escala, avaliando os modos de estimulação, de forma prospectiva e randomizada, analisou 2.568 pacientes quanto à mortalidade e à incidência de FA, em um grupo estimulado no modo VVI(R) e em outro no modo DDD(R) ou AAI(R).

As indicações para o implante de marcapasso definitivo foram DNS ou bloqueio atrioventricular, ou ambos, e foram incluídos apenas pacientes sem FA crônica. A média de seguimento foi de 3,5 anos (2 – 5 anos). A taxa de AVC ou a morte por causa cardiovascular não diferiram entre os dois grupos. Contudo, a análise da incidência de FA apontou uma redução significativa de 18% no risco de FA em pacientes com modo de estimulação fisiológica. Esse risco estaria ainda mais reduzido (35%) em pacientes com frequência cardíaca intrínseca de 60 ppm. O risco cumulativo de FA, analisado nas curvas de Kaplan-Meier, mostrou que a diferença entre os modos VVI e DDD/AAI não aparecia nos dois primeiros anos após o implante do marcapasso, porém era progressivamente maior e significativa ao final do seguimento. A estimulação fisiológica também diminuiu a incidência de FA crônica em 24%, quando comparada à estimulação ventricular (CONNOLLY *et al.*, 2000).

Simultaneamente, foram publicados os resultados de um outro estudo randomizado, porém com um grupo especial de pacientes (não tinham bradicardia sintomática ou qualquer outra indicação para marcapasso), o **PA³ - Atrial Pacing Peri-Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation**. O objetivo foi avaliar o efeito da estimulação dupla-câmara com resposta de frequência em 97 pacientes com FA paroxística sintomática refratária a drogas, antes da realização de ablação do nó atrioventricular. Os pacientes foram acompanhados por três meses e observou-se que a estimulação atrial não teve qualquer efeito em prevenir a primeira recorrência ou o número de episódios de FA paroxística,

quando comparados com aqueles sem marcapasso. E, ainda, houve uma tendência no grupo com marcapasso em desencadear FA paroxística (GILLIS *et al.*, 1999).

Recentemente, os resultados do **Mode Selection Trial in Sinus Node Dysfunction (MOST)** foram concluídos, avaliando-se 2010 pacientes com DNS, que receberam marcapasso DDDR. Analisou-se o efeito do marcapasso dupla-câmara (DDDR) na melhora da sobrevida e da qualidade de vida, prevenção dos eventos cardiovasculares como acidente vascular cerebral ou FA e se este possuía maior custo-benefício do que o marcapasso ventricular (VVIR). Os pacientes foram randomicamente programados para o modo DDDR ou VVIR e foram seguidos por 3,5 anos. Não houve redução significativa nos desfechos primários de mortalidade por todas as causas, nem acidente vascular cerebral, nem hospitalização por insuficiência cardíaca. Contudo, o modo DDDR melhorou a qualidade de vida e reduziu a taxa de FA em até 21%, quando comparado com o modo VVIR (LAMAS *et al.*, 2002).

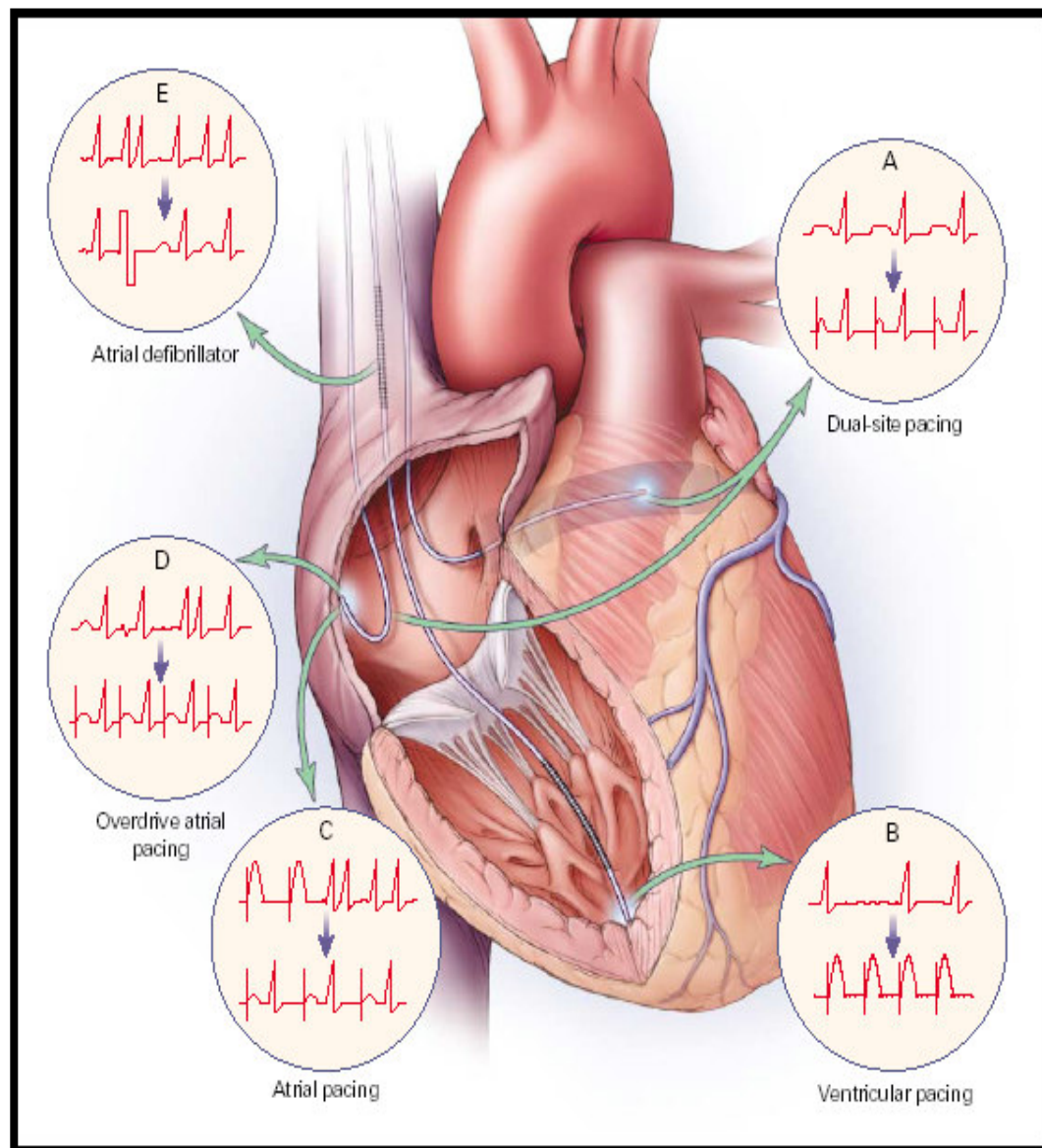


Figura 3. Diferentes sítios de estimulação atrial.

Fonte: JOSHUA *et al.*, 2003.

1.7.2 Diferentes sítios de estimulação atrial

A partir dos benefícios da estimulação atrial na prevenção da FA, novas estratégias têm sido descritas para aperfeiçoar o efeito do marcapasso como opção no tratamento dessa arritmia. (Figura 3)

Em tecidos atriais doentes, temos uma condução elétrica mais lenta e mais variável, levando ao aparecimento de uma onda P mais alargada, que favorece o surgimento de circuitos de reentrada. Numa tentativa de obter uma estimulação atrial mais sincronizada, vários pesquisadores têm tentado a estimulação em sítios alternativos, sabendo-se que a fixação de um eletrodo no septo interatrial, ou próximo do óstio do seio coronário, produz uma onda P mais curta, ou seja, um batimento mais sincronizado. O mesmo resultado pode ser conseguido, estimulando-se o feixe de Bachmann, que é um feixe de tecido condutivo que interliga os dois átrios. Assim, estudos têm mostrado que pacientes estimulados nesses sítios apresentaram menor incidência de FA do que aqueles estimulados no átrio direito alto isoladamente (YU *et al.*, 2000).

1.7.2.1 Efeitos eletrofisiológicos da estimulação multisítio atrial

Estudos em humanos examinaram a modificação das propriedades eletrofisiológicas no átrio durante a estimulação uni - e multifocal atrial. YU *et al* (1997) demonstraram que a estimulação prematura no átrio direito alto provoca um maior atraso na condução para a área do feixe de His, região posterior do septo e seio coronário distal,

do que ocorre com a estimulação atrial prematura na região distal do seio coronário. Os autores, também, comprovaram que quando o AD alto e o OSC eram estimulados, simultaneamente, os atrasos na condução provocados pela estimulação prematura do AD foram significativamente reduzidos. PRAKASH *et al.* (1998) indicaram que a estimulação duplo-sítio atrial e biatrial eram igualmente efetivas na redução da duração da onda P e ocorria, também, homogeneização local nos tempos de ativação no septo atrial, crista *terminalis*, área do feixe de His e região do óstio do seio coronário, em comparação com o ritmo sinusal espontâneo e a estimulação atrial único-sítio.

Vários mecanismos têm sido propostos para evidenciar a contribuição da estimulação multisítio atrial na prevenção das taquiarritmias atriais. A estimulação não somente suprime um foco automático, mas também, pode ter um efeito direto sobre o substrato anormal. A recuperação da excitabilidade atrial é atingida uniformemente e batimentos prematuros atriais têm menor probabilidade de encontrar o período de atraso de condução. Isto pode ser alcançado pela preexcitação da área de reentrada ou pela seleção de um ou mais sítios de estimulação antidrômica para ativação do batimento prematuro, tanto que o bloqueio de condução e reentrada não ocorrem e a FA é prevenida.

1.7.2.2 Estimulação atrial tipo duplo-sítio (cabo-eletrodo no átrio direito e outro fixo no óstio do seio coronário)

Os estudos de SUN *et al.* (1998) demonstraram uma diminuição no tempo de condução intra-atrial, com a estimulação bifocal do átrio direito, quando comparada com a estimulação na parede lateral do átrio direito e a estimulação septal isolada em cães.

SAKSENA *et al.* (2000) realizaram um estudo piloto em humanos, observando uma maior tendência da estimulação duplo-sítio atrial em prevenir a FA em pacientes sintomáticos e refratários à terapia medicamentosa; porém apenas com um ano e meio essa diferença se tornou significativa, quando comparada à estimulação convencional em átrio direito e à estimulação septal.

LAU também obteve benefícios com a estimulação duplo-sítio em AD, conseguindo um aumento de 67% na média de tempo da primeira recorrência de fibrilação atrial, quando comparados aos pacientes sem marcapasso. No entanto, não houve redução no tempo da segunda recorrência (LAU *et al.*, 1999).

O estudo **DAPPAF (The Dual Site Atrial Pacing for Prevention of Atrial Fibrillation Trial)**, caracterizando-se por ser multicêntrico, randomizado e prospectivo, comparou a estimulação bifocal em átrio direito com a estimulação convencional, em pacientes com, no mínimo, dois episódios de FA nos últimos três meses e com indicações padrões para implante de MP. A estimulação era mantida a uma frequência mínima de 80 bpm a 90 bpm, para assegurar a estimulação atrial em 80% a 90% dos

eventos. Os objetivos eram o de avaliar o tempo de recorrência de FA, o desenvolvimento de FA crônica e a necessidade de cardioversão. O grupo submetido, inicialmente, à estimulação duplo-sítio e, posteriormente, à estimulação convencional não apresentou diferenças entre si; porém, o grupo estimulado, primeiramente, com o eletrodo no átrio direito e, posteriormente, com a estimulação duplo-sítio apresentou menor necessidade de cardioversão, quando estimulado bifocalmente (RAMDAT *et al.*, 2000).

A maioria dos estudos recentes que sugere o emprego da estimulação em duplo-sítio no átrio direito, tem evidenciado vantagens em relação à atrial convencional (PRAKASH *et al.*, 1998; FITTS *et al.*, 1998). De tal modo que SAKSENA *et al.* (2000), em estudo prospectivo, não-randomizado, cruzado, compararam, em 15 pacientes refratários ao uso de drogas para tratamento da FA, os efeitos da estimulação em único sítio versus duplo-sítio no AD, a propósito do comportamento das arritmias atriais. A estimulação duplo-sítio atrial resultou em considerável redução das recorrências da FA ($p < 0,001$). Doze pacientes (80%) permaneceram em ritmo de estimulação atrial durante 13 ± 3 meses.

1.7.2.3 Estimulação biatrial (cabo-eletrodos no átrio direito e posição distal e média do óstio do seio coronário)

DAUBERT, em estudo prospectivo, não controlado, estudou 86 pacientes com marcapasso biatrial, indicado por aumento do tempo de condução interatrial (acima de 100 ms) e história de múltiplas recorrências

de taquiarritmias atriais. Após seguimento médio de 33 meses, 55% dos pacientes permaneceram em ritmo sinusal e 32,6% não apresentaram qualquer recorrência (DAUBERT *et al.*, 1994).

Por outro lado, o estudo **SYNBIAPACE**, caracterizando-se por ser randomizado, prospectivo e cruzado, não demonstrou diferença entre os efeitos e o modo de estimulação DDD, seja com o sistema bi-atrial-ventricular ou com o sistema atrial-ventricular do marcapasso dupla-câmara convencional, ambos sob frequência de estimulação igual a 70 bpm. Além disso, nesse modo, e sob frequência de estimulação igual a 40 bpm (descontinuação do marcapasso), os achados não se modificaram (MABO *et al.*, 1999).

1.7.2.4 Estimulação atrial em região septal (Feixe de Bachmann)

Em estudo multicêntrico e randomizado, os autores compararam a estimulação na região do feixe de Bachmann com a estimulação do apêndice atrial direito, em 120 pacientes com indicação para estimulação cardíaca definitiva e FA paroxística recorrente. Após um ano de seguimento, 75% desses pacientes não possuíam episódios de arritmias, contra apenas 47% daqueles com estimulação no apêndice atrial direito, demonstrando diminuição significativa da progressão da FA nos pacientes com a estimulação do feixe de Bachmann (BAILIN *et al.*, 2001).

1.7.3 Freqüência de estimulação

COUMEL (1983) relatou o comportamento de um caracterizado grupo de seis pacientes com freqüentes episódios de fibrilação ou *flutter* atrial, mediados pelo sistema vagal, refratários a drogas, submetidos à estimulação atrial sob 90 bpm e a longo prazo. Essa terapêutica reduziu dramaticamente a recorrência de *flutter* e FA em cinco pacientes. O autor presumiu que a estimulação preveniu o aparecimento de ectopias atriais bradicardia-dependentes, implicadas no desencadeamento dessas taquiarritmias.

Os batimentos atriais estimulados levam a uma alteração do padrão de repolarização atrial e diminuem os riscos de batimentos atriais prematuros. Deste modo, estudos assinalam que pacientes estimulados com freqüências elevadas têm menor taxa de batimentos intrínsecos e menor incidência de FA.

Numa tentativa de se conseguir uma alta porcentagem de batimentos estimulados, sem submeter o paciente a altas freqüências cardíacas, vários algoritmos têm sido desenvolvidos, com a finalidade de manter a freqüência de estimulação levemente superior à freqüência do paciente. Modernas opções terapêuticas têm conseguido uma taxa de estimulação atrial maior do que 80% e, com isso, uma redução dos episódios de FA (SCHOELS *et al.*, 1998).

1.7.4 Algoritmos de sobreestimulação atrial

Os principais efeitos preventivos da estimulação atrial sobre as taquiarritmias atriais ocorrem, naqueles pacientes que desenvolvem essas arritmias, quando a frequência do átrio abaixa até um valor crítico (abaixo de 40 ppm). Nesses pacientes, a taquicardia atrial pode ser suprimida pela estimulação programada em uma frequência superior a esse valor (80 ppm – 90 ppm). Similarmente, alguns desenvolvem taquicardia atrial durante a desaceleração, o que pode ocorrer após um exercício físico. Também nesses casos a estimulação atrial pode atuar na prevenção, utilizando-se de um sensor e programando-se uma queda lenta da frequência, após a aceleração causada pelo exercício.

Enquanto o estudo DANISH (ANDERSEN *et al.*, 1997) e outros confirmaram que a estimulação atrial previne a ocorrência da FA, novos algoritmos têm sido testados, com o objetivo de aumentar essa prevenção e, em alguns casos, até conseguir a supressão da arritmia.

Os mais estudados são os que mantêm a frequência de estimulação levemente superior à frequência intrínseca do paciente, sendo muito úteis naqueles casos em que não se toleram frequências de estimulação sustentadas em uma taxa elevada (80 ppm – 90 ppm), e sua atividade correlaciona-se com a estimulação constante dos átrios, eliminando as variações súbitas de frequência e promovendo mudanças nos sítios de ativação precoce. Outros algoritmos atuam estimulando os átrios após um

batimento prematuro, evitando as pausas prolongadas, prevenindo as seqüências longo-curtas e o aumento da dispersão da refratariedade.

Os algoritmos de sobreestimulação dinâmica disponíveis, atualmente, reagem aos batimentos atriais prematuros com suficiente precocidade, com um aumento da freqüência de estimulação levemente acima do ritmo sinusal, permanecendo nesse platô por alguns batimentos e decrescendo novamente a freqüência, até que um novo batimento seja sentido ou que se alcance a taxa mínima programada. Com isso, a porcentagem de batimentos estimulados é próxima de 100%, sem haver um aumento muito grande na freqüência atrial média. Alguns algoritmos fazem uma sobreestimulação mais agressiva do ritmo sinusal, com grandes degraus de aumento de freqüência, platôs longos e diminuição lenta após esse platô, enquanto outros fazem uma estimulação menos agressiva, com reação lenta frente a batimentos intrínsecos, platôs pequenos e diminuição do tipo batimento a batimento, após o fim do platô. Com perspectivas auspiciosas, por conseguinte, atualmente foi introduzido o algoritmo denominado **DAO (Dynamic Atrial Overdrive)**, que mantém a sobreestimulação atrial de forma dinâmica, por meio de ajuste da freqüência de estimulação (aumento ou redução de acordo com a variação intrínseca do intervalo do ciclo atrial), estabelecendo uma alta taxa de controle do ritmo basal e reduzindo o automatismo de focos ectópicos atriais. Esse algoritmo reage a dois batimentos intrínsecos em 16 ciclos, com um aumento programável da freqüência de estimulação. Após um platô de estimulação, também programável, o algoritmo decresce a taxa de estimulação batimento

por batimento, até que dois batimentos sentidos estimulem o algoritmo novamente, ou até que se alcance a frequência mínima de base.

O estudo **ADOPT (Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial)**, um estudo caracterizando-se por ser randomizado, controlado e único-cego, realizado com 318 pacientes, seguidos por seis meses, teve como principal objetivo investigar o papel da estimulação DDDR com frequência mínima programada em 60 ppm e algoritmo DAO acionado (grupo A), na prevenção de episódios de FA. Para isso, comparou-se a situação anterior a de um grupo controle (grupo B), o qual se apresentava com o algoritmo desligado. No grupo A, foi observada uma redução significativa (25,03%) na incidência de FA sintomática ($p < 0,05$) e também a porcentagem de dias (taxa de FA por dia/h) significativamente menor. A qualidade de vida, avaliada pelo SF-36, melhorou aos seis meses e houve uma tendência em diminuir o número de cardioversões. Não houve diferença na taxa de hospitalizações entre os dois grupos estudados. Esse estudo mostrou que a estimulação com esse algoritmo reduz a ocorrência da FA sintomática mais do que a estimulação DDDR isolada, em pacientes com DNS e fibrilação atrial associadas (CARLSON *et al.*, 2003).

O estudo **STADIM** foi realizado com 29 pacientes, seguidos por três meses e distribuídos em quatro grupos. Um grupo com único sítio, modo DDD e 50 bpm, outro com único sítio, modo DDD, associado ao algoritmo DAO ligado e 70 bpm e outro com duplo sítio associado ao algoritmo DAO desligado (randomizado e cruzado). De acordo com os resultados preliminares, houve melhor supressão da FA no grupo com um único sítio

associado ao algoritmo DAO ligado, comparado com DDD. Observou-se o aumento da duração total da mudança automática de modo (AMS) em relação ao duplo-sítio e algoritmo DAO ligado, que colocou em questão o benefício da estimulação duplo-sítio em combinação com DAO (De SIMONE *et al*, 2002).

Ademais, o estudo **Adopt-ALL**, com 44 pacientes, randomizado e cruzado e com diferentes indicações para estimulação convencional, demonstrou que o algoritmo DAO ligado *versus* desligado apresentou uma redução no tempo de AMS e nos episódios de taquicardia atrial de 50% (BEINHAUER *et al.*, 2002).

1.7.4 Terapia Híbrida

A terapia híbrida para a FA, combinação do tratamento farmacológico e não-farmacológico, deveria ser entendida não como uma falha da terapia não-farmacológica, mas como uma estratégia para maximizar a manutenção do ritmo sinusal e a reversão do remodelamento elétrico e estrutural. Benefícios de um tipo ou outro de estimulação estão relacionados com o uso de antiarrítmicos, ou de bloqueadores β -adrenérgicos, havendo uma correlação entre o uso do tratamento farmacológico e uma diminuição dos episódios de FA. (MURGATROYD *et al.*, 1994).

Alguns pacientes com FA paroxística respondem bem à sobreestimulação atrial, enquanto outros não se beneficiam desse tipo de terapia. Os estudos ainda são inconclusivos quanto ao porquê desses

resultados, e ainda não estão disponíveis parâmetros que garantam a eficácia ou a falha dessa opção terapêutica. Estudos prospectivos e randomizados, no entanto, estão sendo realizados para tentar estabelecer as causas desses efeitos.

A estimulação bi-sítio e a estimulação convencional, mesmo com suas vantagens e desvantagens, isoladamente, não parecem ser o suficiente para o tratamento adequado com o marcapasso na FA. A estimulação bi-sítio atrial associada ao uso de β -bloqueador (remodelamento autonômico) e aos algoritmos de sobreestimulação atrial poderiam ser mais úteis que a estimulação bi-sítio atrial isolada.

Deste modo, ponderando todos esses achados, presuntivos de sucesso na prevenção da FA recorrente (paroxística ou persistente) por marcapasso atrial, considera-se Estimulação Atrial Otimizada (EAO) a associação de estimulação duplo-sítio atrial, frequência de estimulação acima da intrínseca, algoritmo funcional específico do gerador ligado e uso de β -bloqueador. A EAO não está incluída na metodologia de qualquer estudo acima citado, publicado ou em andamento e representou o escopo deste trabalho.

2. OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da Estimulação Atrial Otimizada (EAO), caracterizada por estimulação duplo-sítio atrial, frequência de estimulação acima da intrínseca, algoritmo funcional específico do gerador (sobrestimulação atrial dinâmica) ligado e uso de β -bloqueador na prevenção da recorrência da FA.

2.1 Desfecho Primário

Quantificar a taxa de recorrência de episódios de FA.

2.2 Desfechos Secundários

- A) Qualidade de vida.
- B) Avaliação de sintomas específicos (síncope, palpitações e tonturas).
- C) Taxa de internações hospitalares.
- D) Taxa de cardioversões elétricas ou farmacológicas.
- E) Eventos cardíacos tromboembólicos.

3. PACIENTES

Vinte e sete pacientes consecutivos foram incluídos neste estudo, no período de novembro de 2001 a maio de 2003. A admissão, a seleção e o seguimento dos pacientes foram realizados na Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

O estudo seguiu as normas da Declaração de Helsinque, conseguindo a aprovação da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e obtendo o consentimento informado de todos os pacientes selecionados. (Anexos)

Dois pacientes foram a óbito, não correlacionados com doença cardiovascular. Um paciente, devido à infecção gastrintestinal seguida de septicemia (com choque séptico), foi a óbito após 127 dias de seguimento. E outra paciente foi excluída do protocolo assim que foi diagnosticado o carcinoma ovariano com metástases disseminadas e faleceu após 118 dias da randomização. Portanto, a amostra total apresentou 25 pacientes.

A idade variou de 32 a 84 anos (média de $63 \pm 13,8$ anos), sendo 14 (56%) pacientes do sexo feminino e 11 (44%) do sexo masculino.

Foram inclusos pacientes que apresentaram: doença do nó sinusal na sua forma bradi-taquicardia (caracterizada por anormalidades eletrofisiológicas do nó sinusal ou do átrio, associadas às taquicardias atriais

agudas ou paroxísticas); a forma taquicárdica definida por FA paroxística, com pelo menos três episódios, durante os seis primeiros meses prévios, ou FA persistente; falha de, no mínimo, três drogas antiarrítmicas e idade mínima de 18 anos.

Foram excluídos pacientes que apresentaram: doença valvar mitral com repercussão hemodinâmica moderada ou severa; insuficiência cardíaca congestiva; doença cardiovascular aguda nos últimos seis meses (angina instável, infarto agudo do miocárdio); doença hepática ou renal grave; gravidez; história de taquiarritmia ventricular sustentada e impossibilidade de manter seguimento clínico.

4. METODOLOGIA

O estudo de avaliação dos efeitos da estimulação duplo-sítio atrial, associada à estimulação acima da intrínseca, ao algoritmo funcional do gerador (sobrestimulação atrial dinâmica) e ao uso de β -bloqueador caracterizou-se por ser prospectivo, randomizado, cruzado, único cego e controlado.

Por ocasião da admissão na Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca do InCor da FMUSP, os pacientes selecionados com FA recorrente, bradiarritmia associada e indicação de marcapasso artificial definitivo foram submetidos à avaliação cardiológica, que constou de exame clínico, eletrocardiograma com 12 derivações (ECG), Holter de 24 horas 2 canais, ecocardiograma bidimensional transtorácico com Doppler e preenchimento do questionário de qualidade de vida (SF-36).

A seguir, os pacientes sujeitaram-se ao implante de marcapasso duplo-sítio atrial e ventricular, randomizados de acordo com o algoritmo de sobrestimulação atrial, podendo, mediante a programação do marcapasso por telemetria, continuar ligado ou desligado. Independente do grupo randomizado (I ou II), os pacientes iniciaram o uso de Atenolol (100 mg/dia). O acompanhamento total foi de seis meses, com cruzamento após os três primeiros meses iniciais, com a mudança na função deste algoritmo somente cumprida após a realização de uma nova avaliação clínica, além da avaliação eletrônica do marcapasso, Holter de 24 horas dois canais,

ecocardiograma bidimensional com Doppler e preenchimento do formulário de qualidade de vida (de acordo com SF-36). Nos últimos três meses (fase final de cada grupo), a mesma seqüência de avaliações foi efetuada, antes da análise dos resultados. A série e o cronograma de seguimento durante o estudo estão detalhados na figura 4.

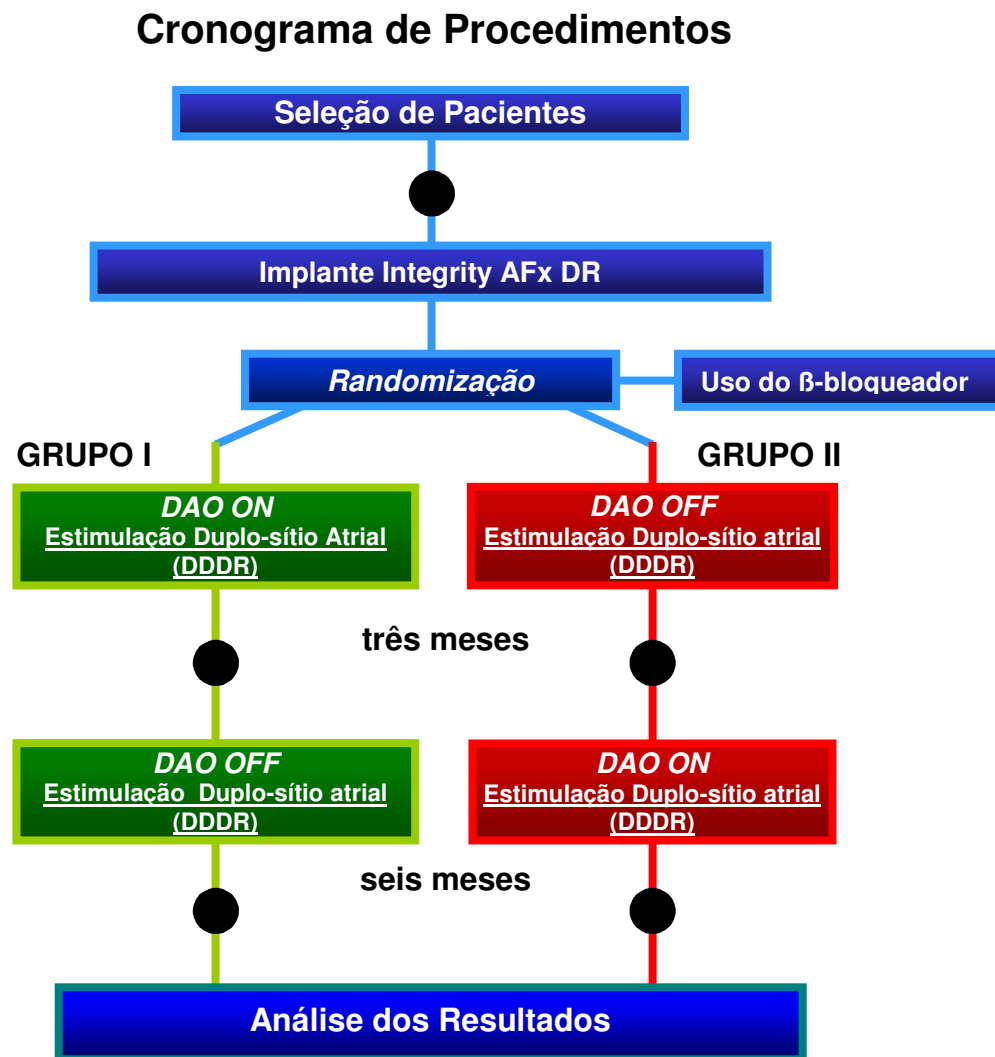


Figura 4. Seqüência de avaliações realizadas durante o estudo

LEGENDA

- **Avaliações de Seguimento**
 - Contador de Eventos do MP (AMS)
 - Holter-ECG 24 h
 - Ecodopplercardiograma
 - Teste Qualidade de Vida SF-36

4.1 Sistema de Estimulação

4.1.1. Implante do sistema de estimulação duplo-sítio atrial e ventricular

O sistema de estimulação utilizado em todos os pacientes foi o modelo *Integrity AFx DR 5346™*, fabricado pela St. Judes Medical Inc.

A estimulação duplo-sítio atrial e ventricular foi alcançada pela inserção de dois eletrodos no átrio direito e um eletrodo ventricular, por meio de acesso venoso, utilizando a veia cefálica ou a subclávia e com intento de manter uma estimulação fisiológica.

O primeiro eletrodo atrial foi posicionado na região superior do AD, mais especificamente no apêndice atrial. O segundo foi guiado até o óstio do seio coronário, seguindo a configuração de um estilete, curvado manualmente para permitir uma curvatura maior ao longo do AD, com o último centímetro deste apresentando a forma de um gancho pontiagudo perpendicular. O eletrodo foi guiado por fluoroscopia através do AD até que fosse alcançada a valva tricúspide e identificados os potenciais atriais e ventriculares. Próximo ao óstio do seio coronário, o estilete foi ligeiramente afastado, de maneira a tornar o eletrodo mais leve e verticalizado. A ponta foi curvada contra a parede atrial inferior e fez-se uma proeminência para dentro do seio coronário, sendo, então, implantado o eletrodo externamente ao seio coronário. A seguir, a estimulação atrial foi realizada para demonstrar a onda P retrógrada típica e o intervalo P-R curto nas derivações inferiores do eletrocardiograma.

A estabilidade atrial foi confirmada após a remoção do estilete.

Um eletrodo bipolar foi inserido no ápice do ventrículo direito.

Os limiares bipolares e unipolares foram obtidos de todos os eletrodos, e a sensibilidade avaliada em ambos os modos. A estimulação duplo-sítio atrial direito e as medidas dos limiares de estimulação foram obtidas após a conexão distal de ambos os eletrodos atriais, utilizando-se de um conector em Y para estimulação bipolar, inserido na porta atrial do gerador de pulso do marcapasso.

4.1.2 Características técnicas do marcapasso *Integrity AFx DR 5346™*

O marcapasso *Integrity AFx DR 5346* apresenta a função de sobreestimulação atrial dinâmica (DAO) e de Mudança Automática de Modo (AMS), no que diz respeito à manutenção de frequência atrial fisiologicamente acima da intrínseca e à avaliação telemétrica dos eventos de taquiarritmias atriais.

4.1.2.1 Sobreestimulação atrial dinâmica (DAO)

A sobreestimulação atrial dinâmica permite ao marcapasso *Integrity AFx DR 5346* estimular o átrio com frequências mais rápidas que a frequência atrial intrínseca, para ultrapassar e suprimir taquicardias atriais e está apenas disponível nos modos AAI (R) e DDD (R).

O algoritmo DAO funciona controlando o canal atrial em busca de atividade intrínseca. Quando o DAO está ligado e o gerador detecta duas

ondas P numa janela de 16 ciclos, aumenta-se a frequência de estimulação. A quantidade do aumento da frequência é determinada pelas configurações da sobreestimulação das frequências superior e inferior.

Quando o algoritmo DAO está ligado, o programador exhibe quatro parâmetros adicionais: sobreestimulação da frequência inferior, sobreestimulação da frequência superior, número de ciclos da sobreestimulação e recuperação da frequência DAO.

A) Sobreestimulação das frequências superior e inferior

A sobreestimulação da frequência superior indica que frequência mais elevada do que a frequência atrial atual chegará a frequência de estimulação conduzida pelo algoritmo DAO, caso a frequência atrial detectada se situe entre os 151 bpm e 185 bpm (por exemplo, se a sobreestimulação da frequência superior estiver definida para 10 bpm e a frequência atrial detectada for igual a 155 bpm, então o DAO aumentará a frequência de estimulação para 165 bpm).

O parâmetro sobreestimulação da frequência inferior indica a que frequência mais elevada do que a frequência atrial atual o algoritmo DAO conduzirá a frequência de estimulação se a frequência atrial detectada se situar entre os 45 bpm e os 59 bpm.

Para frequências entre 60 bpm e 150 bpm, o algoritmo DAO aumentará a frequência de estimulação com base numa fórmula que define o aumento entre a sobreestimulação das frequências inferior superior.

B) Quantidade de ciclos de sobreestimulação

A quantidade de ciclos de sobreestimulação determina a quantidade de ciclos em que o gerador irá sobreestimar a freqüência de estimulação antes de diminuir a freqüência para a freqüência básica programada, freqüência de repouso ou freqüência indicada pelo sensor. Assim que a quantidade programada de ciclos for completada, o gerador começará a diminuir a freqüência de estimulação com base no parâmetro recuperação da freqüência DAO.

C) Recuperação da freqüência do algoritmo DAO

A recuperação da freqüência do algoritmo DAO determina a temporização e a curva de diminuição da freqüência desde a freqüência de sobreestimulação até a freqüência básica, freqüência de repouso, ou freqüência indicada pelo sensor. A recuperação da freqüência DAO é um valor com dois dígitos (por exemplo, 8;16). O primeiro número indica o aumento no intervalo de estimulação para freqüências de sobreestimulação superiores a 100 bpm; o segundo número indica um aumento no intervalo de estimulação para freqüências de sobreestimulação inferiores a 100 bpm.

Por exemplo, para uma configuração de 8; 16, se a freqüência de sobreestimulação for de 120 bpm, a freqüência de estimulação recuperará, aumentando o intervalo de estimulação em 8 ms para cada intervalo sucessivo até que a freqüência alcance 100 bpm; depois aumentará o intervalo de estimulação em 16 ms até alcançar a freqüência de estimulação normal.

D) Operação com outros parâmetros e condições

- Mudança automática de modo - se ocorrer uma mudança de modo de DDD (R) para DDI (R), a frequência de DAO é definida para a frequência básica.
- Teste ao limiar de detecção atrial - o DAO é temporariamente desligado durante o teste.
- Frequência de histerese - esse parâmetro é autoprogramado para *OFF* (desligado) quando DAO estiver ligado.
- Frequência máxima do sensor - o DAO não aumentará as frequências atriais acima desse parâmetro programável.
- Estimulação modulada por frequência - a frequência DAO aumenta imediatamente para a frequência indicada pelo sensor quando esta for superior à atual frequência de sobreestimulação.

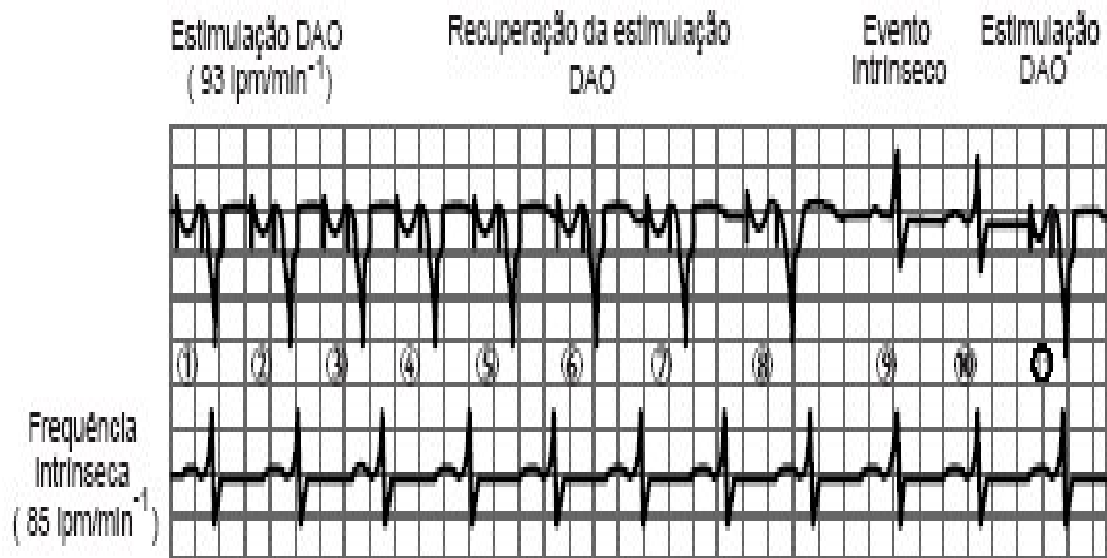


Figura 5. Traçado eletrocardiográfico mostrando a estimulação e recuperação do sistema de sobreestimulação atrial dinâmica (DAO).

Fonte: Manual do utilizador Integrity AFxDR modelo 5346, 2000.

4.1.2.2 Mudança automática de modo (AMS)

Quando a mudança automática de modo está ligada e o gerador detecta uma taquicardia atrial, este altera automaticamente o modo de seguimento atrial para DDI(R) ou VVI(R). A frequência atrial em que o gerador muda os modos é determinada pela frequência de detecção de taquicardia atrial (ATDR), um parâmetro programável que se torna disponível quando AMS está ligado.

Quando o gerador mudar de modo para DDI(R) ou VVI(R), irá estimular à frequência básica programada. A frequência básica AMS também estará disponível, quando o AMS estiver ligado.

A função mudança automática de modo só altera o modo na presença de uma taquicardia atrial sustentada. O algoritmo distingue a taquicardia sustentada de ciclos rápidos intermitentes, calculando o intervalo de frequência atrial filtrada (FARI), um valor que compara a frequência atual com uma frequência média de funcionamento. O algoritmo exclui da base de cálculos intervalos da frequência atrial que não sejam característicos de uma taquicardia, como a superdetecção atrial ou eventos atriais que possam ter resultados de eventos ventriculares no campo distante.

Quando FARI exceder o valor ATDR programado, o gerador deixa de seguir a frequência atrial e muda para o modo DDI(R) ou VVI(R). Quando diminui a taquicardia e a FARI cai para um nível inferior à frequência máxima de seguimento (MTR) ou à frequência indicada pelo sensor (a que for mais rápida), o aparelho volta a mudar para a estimulação DDD(R) ou VDD(R).

A figura 7 demonstra o comportamento do gerador no modo DDD, com a mudança automática de modo definida para DDI e ATDR definida para 210 bpm. Inicialmente, a frequência atrial aumenta rapidamente de 70 bpm para mais de 200 bpm. A FARI aumenta mais gradualmente que a frequência atual. A frequência ventricular segue o átrio até que seja atingido o MTR. Quando a FARI excede o ATDR programado, o gerador muda para DDI. A frequência ventricular cai do nível MTR para a frequência básica AMS programada. À medida que diminui a taquicardia, a FARI diminui mais lentamente que a curva de resposta da atual frequência atrial. Quando a FARI desce abaixo do MTR, o modo volta a mudar para DDD. A frequência ventricular é, então, determinada pela frequência atrial.

Os dados de diagnóstico de mudança de modo são gravados pelo gerador e exibidos no programador no histograma de mudança automática de modo. O registro de eventos e o histograma de eventos também registram as ocorrências de mudança de modo.

A) Programação da mudança automática de modo

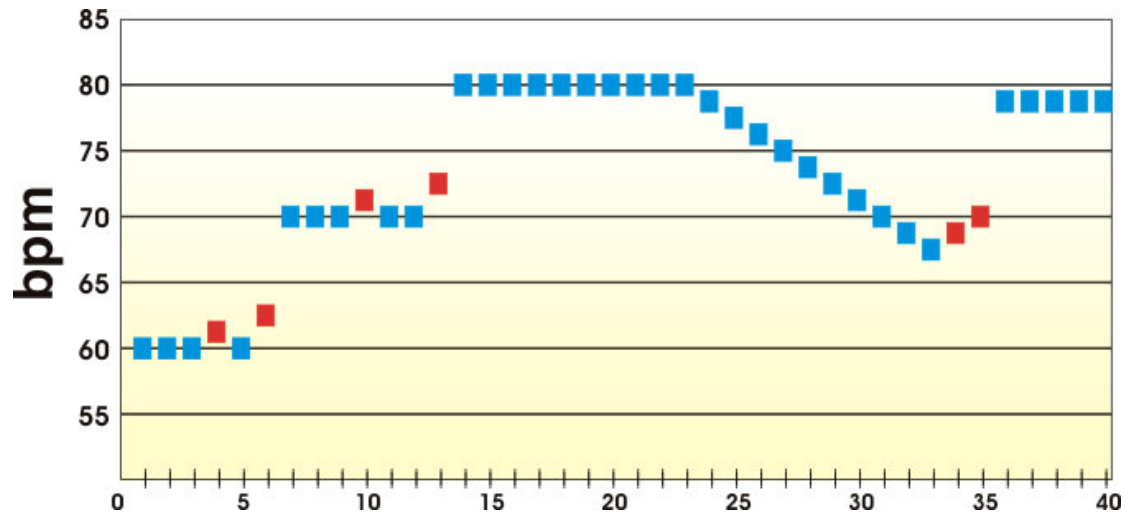
Qualquer outra configuração que não a desligada (*OFF*) ativa a rotina de mudança automática de modo. Quando AMS está ligada, o programador exibe a frequência de detecção de taquicardia atrial e a frequência básica AMS nas configurações nominais, que o utilizador pode mudar.

B) Freqüência de detecção da taquicardia atrial (ATDR)

Quando ligada a função mudança automática de modo, este parâmetro define a freqüência em que o gerador irá mudar de um modo para o outro. A mudança de modo ocorre quando a freqüência atrial filtrada excede a ATDR programada.

C) Freqüência básica da mudança automática de modo

Quando ligada a função mudança automática de modo, este parâmetro age como a freqüência de estimulação nos modos DDI(R) ou VVI(R), substituindo a freqüência básica programada. Quando o gerador volta aos modos DDD(R) ou VDD(R), a estimulação retorna à freqüência básica programada.



Fonte: Manual do Utilizador Integrity AfxDR modelo 5346, 2000.

Figura 6. Exemplo do funcionamento do algoritmo de sobreestimulação dinâmica – DAO (Dynamic Atrial Overdrive™).

O DAO reage a dois batimentos atriais intrínsecos (em vermelho) presentes em períodos de oito batimentos (dentro de 16 ciclos) e aumenta a frequência de estimulação em valores previamente programados. Neste exemplo, o DAO é ligado duas vezes e aumenta a frequência de estimulação atrial (em azul) em 10 bpm, cada vez. Após um platô programável de sobreestimulação (neste caso, 10 bpm), o DAO aciona o DRR, ou a taxa de recuperação dinâmica, que diminui a frequência de estimulação em 1 bpm a cada batimento, até que outros dois eventos atriais sentidos sucessivamente acionam o algoritmo novamente. Se não houver batimentos atriais durante a recuperação dinâmica, esta diminui progressivamente até alcançar a frequência mínima de sobreestimulação.

O AMS requer algoritmos automáticos para a sua efetividade. Estes seriam os responsáveis pela detecção das taquiarritmias atriais (TA), pelo controle da frequência de estimulação ventricular durante a transição entre os modos e o funcionamento do modo sem a sensibilidade atrial, pela

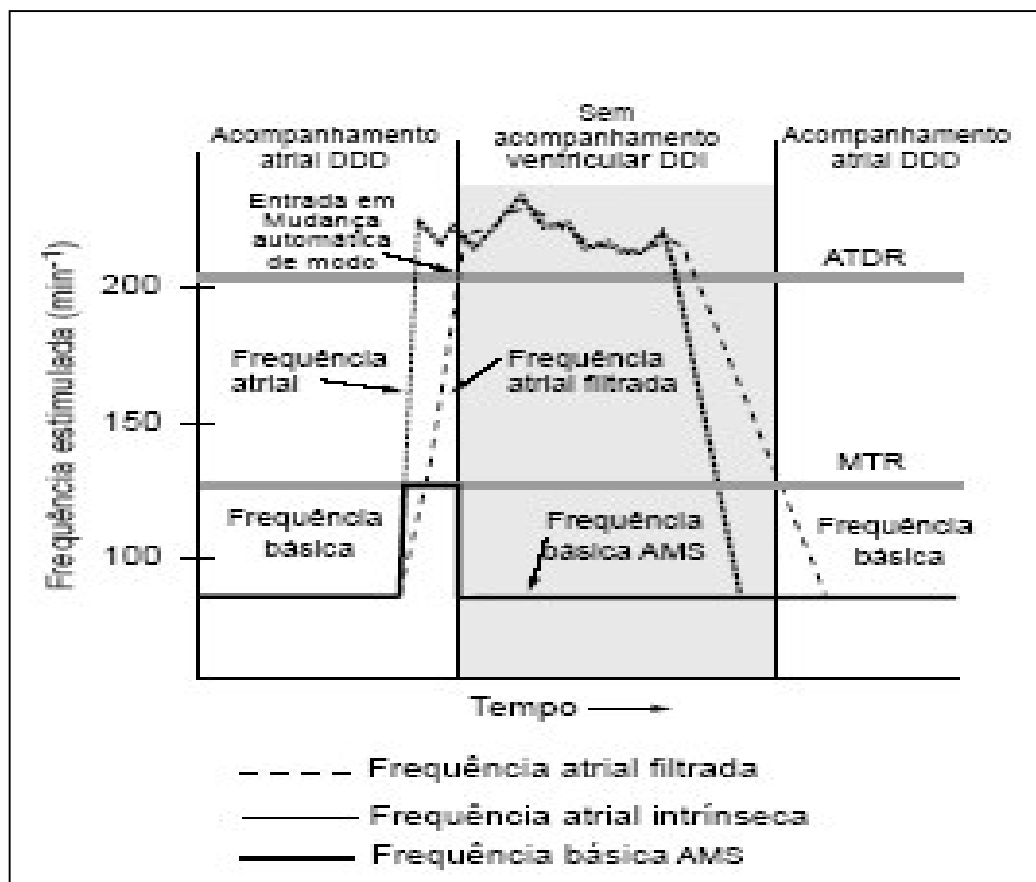
detecção do término da TSV, além de promoverem o retorno para o modo atrial sensível.

Atendida essas prerrogativas, uma vez que o número de ativações do AMS é regularmente registrado na telemetria do marcapasso, este oferece uma aproximação bastante fidedigna dos números de episódios de TSV, como a FA, durante todo o período estimulado.

Todos pacientes foram programados (com exceção do algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica) da seguinte forma: (para mais detalhes, vide anexos)

Programação do marcapasso

Mode:	DDDR
Sensor:	ON
Basic Rate:	60 bpm
Max Track Rate:	120
AV delay:	225
PV delay:	200
Rate Response AV/PV delay	Medium
Ventricular Pulse Configuration	Unipolar
Ventricular Sense Configuration	Bipolar
Atrial Pulse Configuration	Unipolar
Atrial Sense Configuration	Bipolar
Auto Mode Switch	DDIR
AT Detection Rate	200
AMS Basic Rate	80
AF Suppression (DAO)	ON ou OFF (dependendo da fase)
Number of Overdrive Pacing	40
PVC Options	OFF
Max Sensor Rate	120
Slope	Auto (+0)
Reaction Time	Fast
Recovery Time	Very slow



Fonte: Manual do Utilizador - Integrity AfxDR modelo 5246, 2000.

Figura 7. Funcionamento do Algoritmo de Mudança Automática de Modo

PRA: Período Refratário Atrial; P-P: Intervalo PP no ECG; IFAF: Intervalo de Frequência Atrial Filtrada; FDTA: Frequência de Detecção de Taquiarritmia Atrial; PRAPV: Período Refratário Atrial Pós-Ventricular

4.2 Randomização e Distribuição da Casuística

Os pacientes foram randomizados e distribuídos em dois grupos de acordo com funcionamento do algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica: **GRUPO I – inicialmente com o algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica ligado por um período de três meses e, a seguir, por mais três meses com o mesmo algoritmo desligado e GRUPO II – Inicialmente com algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica desligado por um período de três meses e, a seguir, por mais três meses como mesmo algoritmo ligado.**

As características basais dos grupos, ou seja, relativas à idade, ao sexo, à cardiopatia de base, à classe funcional e aos exames diagnósticos durante a seleção, estão demonstradas na tabela 1.

Na tabela 2 estão detalhados os achados eletrocardiográficos, mostrando as características de cada grupo, quanto a doença do nó sinusal e na sua forma síndrome bradi-taquicardia, isto é, arritmias que definiram a inclusão dos pacientes.

No que diz respeito ao uso de medicamentos, seja quanto ao número de associações ou ao tipo de drogas dos grupos I e II, estas peculiaridades estão demonstradas na tabela 3 e na tabela 4 estão explanadas características como a o número de hospitalizações por FA, de cardioversões farmacológicas ou elétricas e os episódios de FA nos últimos seis meses, além dos episódios documentados de FA durante as últimas 12 semanas, como dados basais dos grupos I e II.

Tabela 1. Dados de casuística e da avaliação diagnóstica basal dos grupos randomizados (I e II)

Variável	Grupo I	Grupo II	
	n=12	n=13	p
Idade (anos)	63,92 ± 12,76	63,92 ± 15,21	0,822
Sexo, n(%)			0,844
Feminino	6 (50,0%)	8 (61,5%)	
Masculino	6 (50,0%)	7 (38,5%)	
Classe Funcional (NYHA)			0,466
I	4 (33,3%)	7 (53,8%)	
II	8 (66,7%)	6 (46,2%)	
Cardiopatía de base			0,554
Chagásica	4 (33,3%)	6 (46,2%)	
Hipertensiva	5 (41,7%)	3 (23,1%)	
Isquêmica	0 (0,0%)	3 (23,1%)	
Reumática	1 (8,3%)	1 (7,7%)	
PVM	1 (8,3%)	0 (0,0%)	
Outras	1 (8,3%)	0 (0,0%)	
ECG-Holter 24 h			
Freqüência máxima (bpm)	131,83 ± 53,80	155,62 ± 35,42	0,401
Freqüência média (bpm)	56,00 ± 10,78	57,15 ± 9,42	0,384
Freqüência mínima (bpm)	38,67 ± 6,97	43,23 ± 5,95	0,299
Extra-sístoles atriais totais (n°)	11360,83 ± 14225,28	5489,08 ± 8795,64	0,522 *
Taquicardia Supraventricular (n°)	94,17 ± 109,33	84,31 ± 107,35	0,971
Batimentos por episódios de TPSV (n°)	14,67 ± 8,08	14,08 ± 8,73	0,773
Ecocardiograma			
Freqüência cardíaca (bpm)	62,8 ± 22,6	54,5 ± 8,1	0,257
Diâmetro Diastólico do VE (mm)	50,5 ± 4,6	49,9 ± 4,2	0,122
Volume Diastólico Final (ml)	100,4 ± 31,0	100,9 ± 26,7	0,888
Fração de Ejeção VE (%)	70,8 ± 4,7	69,2 ± 2,6	0,094
Diâmetro do Átrio Esquerdo (mm)	43,5 ± 4,7	38,6 ± 7,2	0,113

* teste não paramétrico

Tabela 2. Achados eletrocardiográficos**Arritmias encontradas na fase de seleção dos pacientes**

Variável	Grupo I n=12	Grupo II n=13	Teste X²
Bradicardia sinusal com FC entre 40-60 bpm	7 (58,3%)	6 (46,1%)	p=0,562
Bradicardia sinusal com FC < 40 bpm	5 (41,6%)	7 (53,8%)	p=0,511
Bloqueio sino-atrial	9 (75%)	10 (76,9%)	p=0,674
Pausas sinusais >3,0 seg.	4 (33,3%)	5 (38,4%)	p=0,897
Presença de FA paroxística	7 (58,3%)	10 (76,9%)	p=0,418
Presença de FA persistente	5 (41,7%)	2 (15,4%)	p=0,166

Tabela 3. Associação de drogas e tipo de drogas previamente utilizadas pelos grupos (I e II)

Variável	Grupo I	Grupo II	Valor de p
	n=12	n=13	
N° de Drogas Associadas			0,97
01	1 (7,7%)	0 (0%)	
02	4 (30,8%)	4 (28,5%)	
03	7 (53,8%)	6 (42,8%)	
04	0 (0%)	3 (21,4%)	
05	0 (0%)	1 (7,1%)	
06	1 (7,7%)	0 (0%)	
Tipo de Drogas			
Amiodarona	11 (84,6%)	10 (71,4%)	0,648
Marevan	4 (30,7%)	4 (28,6%)	<0,999
AAS	3 (23,1%)	6 (42,9%)	0,42
Captopril	1 (7,7%)	1 (7,1%)	<0,999
Espironolactona	1 (7,7%)	0 (0%)	<0,999
Hidroclorotiazida	1 (7,7%)	0 (0%)	<0,999
Propafenona	2 (15,4%)	3 (21,4%)	<0,999
Marcoumar	0 (0%)	1 (7,1%)	<0,999
Enalapril	0 (0%)	1 (7,1%)	<0,999
Sinvastatina	0 (0%)	1 (7,1%)	<0,999
Dilacoron	0 (0%)	1 (7,1%)	<0,999
Digoxina	0 (0%)	1 (7,1%)	<0,999

Tabela 4. Número de hospitalizações por FA, cardioversões - seja farmacológica ou elétrica , número de episódios de FA nos últimos seis meses, além do número de episódios de FA documentados nas últimas 12 semanas nos grupos I e II

Variável	Grupo I	Grupo II	p
	n=12	n=13	
Hospitalização por FA nos últimos seis meses	3,83 ± 2,4	3,23 ± 1,8	0,486
Cardioversão farmacológica nos últimos seis meses	1,75 ± 1,1	1,77 ± 0,9	0,962
Cardioversão elétrica nos últimos seis meses	1,33 ± 1,0	1,62 ± 1,3	0,555
Episódios de FA nos últimos seis meses	15,2 ± 9,5	18,5 ± 11,7	0,441
Episódios documentados nas últimas 12 semanas	8,8 ± 6,5	7,15 ± 4,9	0,469

4.3 Seguimento dos Pacientes

4.3.1 Avaliação clínica

No período de outubro de 2002 até setembro de 2003 realizou-se, na Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca do InCor da FMUSP, trimestralmente, a avaliação clínica cardiológica, que consistia do interrogatório sintomatológico cardiovascular específico (classe funcional, presença de palpitações (número de vezes por semana e duração aproximada), tonturas, pré-síncope e síncope), da averiguação sobre o uso correto da medicação cardiovascular prescrita, além da observação quanto ao número de hospitalizações por fibrilação atrial, cardioversões elétricas e farmacológicas.

O exame físico cardiológico baseou-se em ausculta cardíaca e aferição da pressão arterial sistêmica.

4.3.2 Avaliação eletrônica do sistema de estimulação

Em período e local similares aos da avaliação clínica, realizou-se, trimestralmente, em cada paciente, o eletrocardiograma de 12 derivações e, em seguida, a medida dos limiares de comando e sensibilidade e impedância do canal atrial (AD e duplo-sítio) e canal ventricular.

Realizou-se interrogação da programação basal do marcapasso, além da avaliação dos eventos de arritmia atrial, por intermédio da mudança automática do modo (AMS) e do histograma de frequência.

4.3.3 Monitorização ambulatorial do eletrocardiograma – Holter de 24 horas

O Holter de 24 horas foi realizado, após a primeira avaliação e antes do cruzamento quanto ao modo de funcionamento do algoritmo de sobreestimulação (desligado ou ligado) e foi obtido pelo gravador portátil de dois canais (Marquette 9428, Milwaukee, WI, USA), com calibração fixa um mV = 10 mm, registro de ondas em AM (amplitude modulada), contendo uma fita-cassete para gravação durante 24 horas contínuas. Como padrão, foram obtidos traçados em duas derivações bipolares, CM5 e CM1:

-CM5: eletrodo positivo colocado sobre a 5^a costela na linha axilar esquerda e eletrodo negativo colocado na clavícula direita, justa lateral do manúbrio esternal (canal 1).

-CM1: eletrodo positivo sobre a 4^a articulação esternocostal direita (V1) e eletrodo negativo colocado sobre a clavícula esquerda, justa lateral do manúbrio esternal (canal 2).

-Eletrodo neutro ou terra: colocado junto aos últimos arcos costais à direita, próximo à linha hemiclavicular.

A leitura foi feita em microcomputador da Sun System (USA), com sistema MARS da Marquette Medical System (Milwaukee, WI, USA). O sistema de leitura do Holter classificou, automaticamente, os batimentos, tendo sido realizada revisão posterior pelo operador, quando então foram excluídas as gravações que apresentaram acima de 2% de artefatos. As correções manuais foram realizadas, sendo filtrados os batimentos prematuros supraventriculares, ventriculares e as pausas, como omissão do batimento anterior e do batimento subsequente. Os níveis de atividade dos pacientes e os sintomas foram registrados em um diário.

A avaliação abrangeu a classificação do ritmo, a frequência cardíaca (máxima, média e mínima) e a presença ou não de arritmias atriais. As arritmias atriais, em especial, foram classificadas de acordo com a complexidade, isto é, presença de quatro ou mais batimentos repetitivos (taquicardia atrial não sustentada com o número de batimentos por evento) e arritmias que se sustentavam por um tempo maior que 30 segundos (taquicardia atrial sustentada). A avaliação do funcionamento do marcapasso consistiu na verificação da sensibilidade e do comando do canal atrial (através do átrio direito e óstio do seio coronário) e do canal ventricular (presença de pausas, fusões e pseudo-fusões).

4.3.4 Ecocardiograma bidimensional transtorácico com Doppler

Assim como o Holter, o ecocardiograma também foi realizado antes do implante do marcapasso, após três e seis meses da randomização,

correspondendo as diferentes fases trimestrais com o algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica ligado ou desligado. Utilizaram-se transdutores eletrônicos multifrequenciais, de 3-2 MHz ou 4-2 MHz, conectados ao sistema ecocardiográfico da *Advanced Technology Laboratories (ATL) Co; Bothell, Washington, USA*, modelos HDI 3000 ou HDI 5000. Realizaram-se planos ecocardiográficos do tipo padrão e as medidas lineares das estruturas cardíacas foram obtidas pelo modo M, seguindo as recomendações da Sociedade Norte-Americana de Ecocardiografia (SAHN *et al.*, 1978). Foram medidos os diâmetros diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE), o diâmetro diastólico do átrio esquerdo (DAE), a espessura diastólica do septo interventricular (EDS) e espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (EDPPV). Para a determinação da função sistólica do ventrículo esquerdo, foi calculada a fração de ejeção (FE) pelo método de Simpson modificado. Esse método se baseia nas medidas dos volumes ventriculares, tanto na sístole como na diástole, utilizando imagens bidimensionais em dois planos ortogonais, ao longo do ventrículo esquerdo: o plano apical quatro câmaras e o apical duas câmaras. Através de um modelo geométrico, o VE é dividido em vários discos, e o volume ventricular é calculado pelo sistema computacional do ecocardiógrafo, como a somatória dos volumes desses discos. A FE foi obtida como a diferença entre o volume diastólico final (VDF) e o volume sistólico final (VSF), dividido pelo VDF do ventrículo esquerdo (FOLLAND; PARISI, 1979; WAHR *et al.*, 1983).

4.3.5 Questionário de qualidade de vida (SF-36)

O questionário sobre qualidade de vida SF-36 (*Medical Outcomes Trust, Boston, MA*) - um formulário curto, de avaliação de saúde, contendo 36 perguntas - foi aplicado em cada momento do seguimento (antes da randomização, três e seis meses), tanto no grupo I como grupo II, na Unidade Clínica de Marcapassos do InCor-SP, após cada avaliação clínica e telemétrica e sempre observando a necessidade de que cada formulário alusivo a um mesmo paciente fosse sempre aplicado por um médico diferente.

Este questionário fornece oito escalas de pontuações, assim como os resumos de medida da saúde física e mental. De acordo com vários estudos, o SF-36 foi útil, porque compara populações genéricas e específicas, diferenciando os benefícios na saúde, produzidos por uma ampla gama de diferentes tratamentos, e filtra os pacientes individualmente (SHIELY *et al.*, 1996). Entre as condições freqüentemente estudadas, avaliadas com o SF-36, estão as doenças cardiovasculares. Os oito parâmetros de saúde foram selecionados a partir de 40 conceitos incluídos no Estudo de Resultados Médicos (*Medical Outcome Study - MOS*). Esses parâmetros representam os conceitos de saúde medidos com maior freqüência em pesquisas e aqueles mais afetados por doenças e maneiras de tratamento (STEWART; WARE, 1992). A confiabilidade e a validade estimada para as pontuações de resumo físico e mental, normalmente, é superior a 80% (WARE; KOSINSKI; KELLER, 1994; McHORNEY *et al.*, 1994). Após o cálculo das pontuações com *software* próprio do questionário, os dados foram comparados.

4.4 Variáveis Analisadas

Durante a avaliação clínica, foram consideradas relevantes sob ponto de vista estatístico, as seguintes variáveis: classe funcional pela classificação da NYHA; sintomas cardiovasculares; episódios presumíveis de FA /semana (palpitações); taxa de hospitalizações por FA nos últimos seis meses (final do protocolo para cada grupo); taxa de cardioversões farmacológicas nos últimos seis meses; taxa de cardioversões elétricas nos últimos seis meses e número de eventos adversos (tromboembólicos e óbitos).

Durante a avaliação eletrônica do sistema de estimulação, foram consideradas relevantes sob ponto de vista estatístico, as seguintes variáveis: tempo total de amostra/ dias; porcentagem de estimulação atrial (%A); porcentagem de estimulação ventricular (%V); número de eventos de fibrilação atrial (número de vezes que o sistema de mudança automática de modo (AMS) foi acionado, a partir de um minuto até acima de 48 horas de duração e acima de 200 bpm).

O questionário de qualidade de vida pelo SF-36, com valores entre 0 e 100, analisou as seguintes variáveis: função física; desempenho físico; dores no corpo; saúde geral; vitalidade; atividades sociais; estado emocional; saúde mental; componente físico e componente mental.

Durante a análise do Holter de 24 horas de dois canais foram consideradas relevantes as seguintes variáveis: frequência cardíaca máxima; frequência cardíaca média; frequência cardíaca mínima; número de

extrasístoles atriais e número de episódios de taquicardia supraventricular (com o número de batimentos).

Durante a realização do ecocardiograma bidimensional com Doppler foram consideradas relevantes as seguintes variáveis: valor da frequência cardíaca durante o exame; diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; fração de ejeção (%) e tamanho do átrio esquerdo.

4.5 Análise Estatística

As informações referentes às variáveis quantitativas são apresentadas em médias, desvios padrão, mediana, valores mínimos e máximos. Para variáveis qualitativas, os dados são apresentados em valores absolutos e percentuais. Para a comparação dos grupos com relação às variáveis qualitativas, foram empregados o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher, nos casos em que as frequências esperadas eram inferiores a cinco.

Na análise das variáveis quantitativas, verificou-se, inicialmente, para cada variável, a hipótese de normalidade, suposição necessária para a utilização de testes paramétricos. Essa hipótese foi avaliada por histogramas, gráficos do tipo “Box-plot” e por medidas de assimetria e curtose.

Para as variáveis em que a distribuição **normal** não pôde ser assumida, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Nas demais comparações entre grupos, foram utilizados o teste t de Student - quando a distribuição era **normal** - e o teste não paramétrico de Mann-Whitney - quando a distribuição não se caracterizava-se como normal. Para as comparações dentro de um mesmo grupo, utilizou-se o teste t-pareado ou o teste de Wilcoxon (não paramétrico).

Para estudar as relações entre variáveis quantitativas foram calculados os coeficientes de correlação de Pearson ou de Spearman (não paramétrico).

O nível de significância adotado foi de 5%. O programa utilizado para efetuar os cálculos foi o SPSS para Windows, versão 11.0.

5. RESULTADOS

A disposição dos resultados do estudo de avaliação dos efeitos da estimulação atrial otimizada em pacientes com FA recorrente e DNS foi disposta na seqüência de avaliação dos pacientes (antes do implante, aos três e aos seis meses) e de acordo com a avaliação clínica, a avaliação eletrônica do sistema de estimulação, os índices de qualidade de vida, o Holter de 24 horas e o ecocardiograma bidimensional com Doppler, tanto no grupo I quanto no II.

Com a finalidade de verificar se a ordem dos tratamentos tinha influência sobre os resultados, compararam-se os dois grupos quando utilizavam o mesmo tratamento, isto é, grupo I *versus* grupo II com DAO ligado e grupo I *versus* grupo II com DAO desligado. Foram observadas diferenças significativas entre eles, indicando que havia efeito residual, ou seja, fazia diferença utilizar o DAO ligado aos três ou aos seis meses. Portanto, os grupos I e II foram analisados separadamente.

Serão apresentados os resultados das variáveis analisadas, no início e no final do seguimento, isto é, os que correspondem aos achados de prevalência e aqueles da evolução natural deste estudo. Todos os pacientes tiveram, pelo menos, seis meses de evolução clínica e eletrocardiográfica e, após este período, 25 completaram todo o protocolo de estudo proposto para esse período: três avaliações clínicas, duas avaliações do sistema

eletrônico do marcapasso três avaliações de Holter de 24 horas, ecodopplercardiograma bidimensional com Doppler e responderam a três questionários de qualidade de vida.

5.1 Avaliação Clínica

5.1.1 Ocorrência de palpitações, pré-síncope, síncope ou dor precordial

No transcorrer dos três e seis meses de seguimento, os pacientes nos grupos I e II não apresentaram pré-síncope, síncope ou dor precordial.

Em virtude da alta frequência de palpitações, como sintomatologia específica cardiovascular, na avaliação basal dos pacientes - e também considerando esses sintomas como hipotéticos eventos de FA avaliou-se o seu número por semana, ou seja, o número de eventos pressupostos de FA/semana.

Observa-se, nas tabelas 5 e 6, o número reduzido de eventos presumidos de FA, estando o paciente com algoritmo de estimulação ligado, no grupo I ($0,50 \pm 0,23$) ou grupo II ($0,60 \pm 0,29$), comparando com o paciente com algoritmo desligado, também no grupo I ($1 \pm 0,36$) e grupo II ($1,11 \pm 0,61$), com $p < 0,001$ e $p = 0,024$, respectivamente, pelo teste t pareado.

Tabela 5. Episódios presumidos de fibrilação atrial por semana no GRUPO I

Variável	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor de p
<i>DAO ligado</i>	0,50	0,23	0,39	0,25	0,95	
<i>DAO desligado</i>	1,36	0,38	1,35	0,91	2,00	p<0,001

Tabela 6. Episódios presumidos de fibrilação atrial por semana no GRUPO II

Variável	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor de p
<i>DAO desligado</i>	1,11	0,61	1,25	0,00	2,00	
<i>DAO ligado</i>	0,60	0,29	0,68	0,25	1,00	p=0,024

5.1.2 Classe Funcional de Insuficiência Cardíaca Congestiva (NYHA)

A figura 8 demonstra que, dentre os 12 pacientes do grupo I, após três meses com início da terapia com estimulação atrial otimizada (EAO), 10 (P) (83%) apresentavam-se na classe funcional I e, após seis meses, nos últimos três meses restantes, com o algoritmo de sobreestimulação desligado, apenas seis (P) (50%) permaneceram na classe I e os demais na classe II. Nenhum paciente nesse grupo esteve em classe funcional III ou IV.

A figura 9 evidencia que, dentre os 13 pacientes do grupo II, que iniciaram os três primeiros meses com o algoritmo de sobreestimulação desligado, 7 (P) (53,8%) permaneceram na classe funcional I; 5 (P) (38,4%) na classe II; e 1(P) (7,6%) na classe III. Após seis meses, sendo os últimos três com a estimulação atrial otimizada, 12 (P) (92,3%) encontravam-se na classe funcional I e 1(P) (7,6%) na classe funcional II. Apenas um paciente no início do tratamento apresentava-se na classe III e não houve nenhum paciente na classe funcional IV.

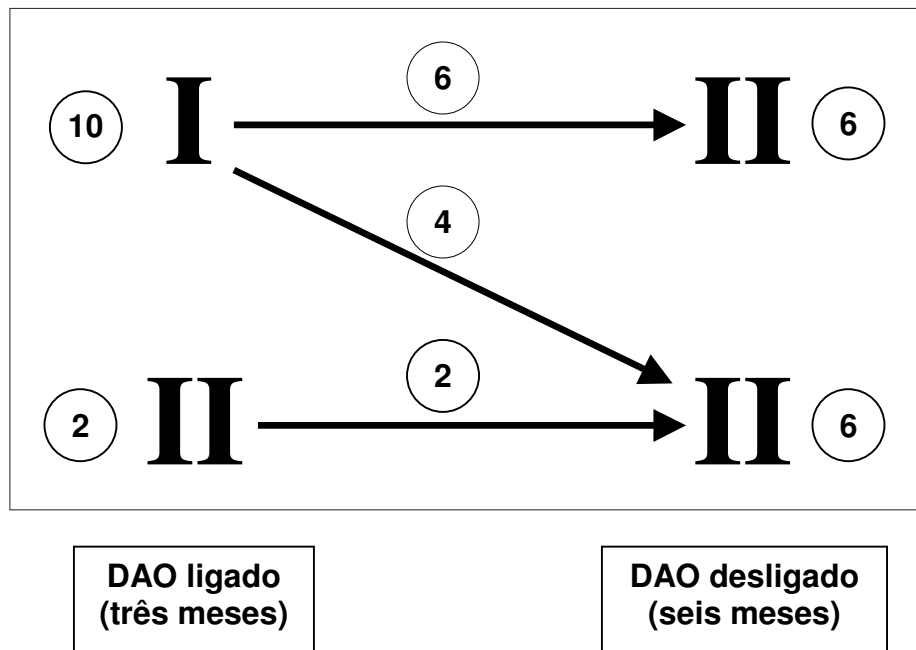


Figura 8. Classe funcional dos pacientes no grupo I.

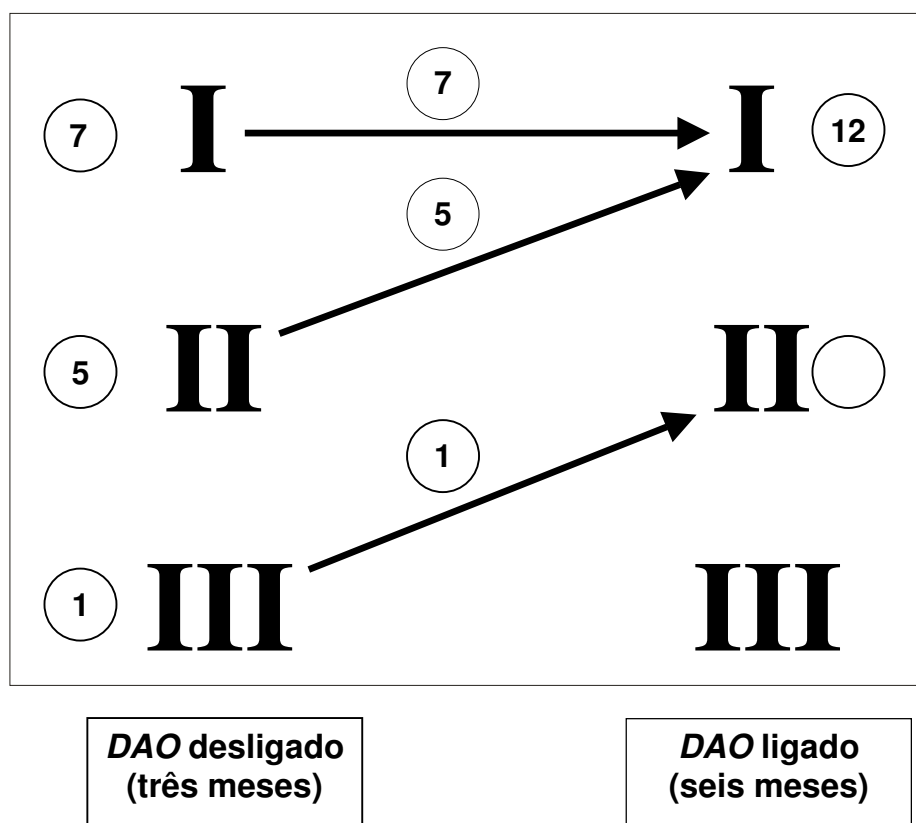


Figura 9. Classe funcional nos pacientes do grupo II

5.1.3 Hospitalizações por fibrilação atrial e cardioversões farmacológicas e elétricas

Na tabela 7 e 8 estão demonstrados os valores da mediana, média com desvio-padrão e valores mínimo e máximo, além do valor de p, referente ao número de internações hospitalares e de cardioversões farmacológicas e elétricas, comparando-se o início do tratamento (dados basais) com os dois grupos randomizados (grupo I e grupo II), durante as avaliações de três e seis meses.

O número de hospitalizações por FA no grupo I antes do tratamento foi de $3,83 \pm 2,44$ e após seis meses com tratamento farmacológico (β -bloqueador) e não farmacológico (marcapasso duplo-sítio atrial e algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica ligado ou desligado), o número de eventos diminuiu significativamente ($1,83 \pm 1,00$, $p=0,008$).

O número de hospitalizações por FA no grupo II antes da randomização foi de $3,23 \pm 1,79$ e após seis meses de tratamento farmacológico e não farmacológico, houve uma diminuição do número de eventos ($1,08 \pm 1,22$ e $p=0,001$) significativa.

O número de cardioversões farmacológicas e elétricas no grupo I antes da randomização foi, respectivamente, $1,75 \pm 1,06$ e $1,33 \pm 0,98$. Atenuando o número de intervenções após seis meses para $1,00 \pm 0,62$ e $1,00 \pm 0,55$, simultaneamente. ($p=0,001$)

O número de cardioversões farmacológicas e elétricas do grupo II e como dados basais (antes da randomização) foi, respectivamente, de

1,77±0,93 e 1,62±1,33, diminuindo significativamente estes tipos de intervenções após 6 meses de tratamento com β -bloqueador e marcapasso duplo-sítio atrial, com algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica desligado e em seguida ligado, para 1,00±1,11 (farmacológica - p=0,003) e 0,56±0,76 (elétrica - p=0,007).

Tabela 7. Taxa de hospitalizações por FA, cardioversões farmacológicas e elétricas no grupo I

Variável (seis meses)	Média e Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	P
Hospitalizações por FA (dados basais)	3,83±2,44	4,00	0	7	
Hospitalizações por FA (grupo I)	1,83±1,00	2,00	0	4	p=0,008
Cardioversões farmacológicas (dados basais)	1,75±1,06	2,00	0	3	
Cardioversões farmacológicas (grupo I)	1,00±0,62	1,00	0	2	p=0,001
Cardioversões elétricas (dados basais)	1,33±0,98	1,50	0	3	
Cardioversões elétricas (grupo I)	1,00±0,55	1,00	0	2	p=0,017

Tabela 8. Taxa de hospitalizações por FA, cardioversões farmacológicas e elétricas no grupo II

Variável (seis meses)	Média e Desvio- Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	P
Hospitalizações por FA (dados basais)	3,23±1,79	3,00	1	7	
Hospitalizações por FA (grupo II)	1,08±1,22	1,00	0	3	p=0,001
Cardioversões farmacológicas (dados basais)	1,77±0,93	2,00	1	4	
Cardioversões farmacológicas (grupo II)	1,00±1,11	1,00	0	3	p=0,003
Cardioversões elétricas (dados basais)	1,62±1,33	1,00	0	5	
Cardioversões elétricas (grupo II)	0,56±0,76	0	0	2	p=0,007

5.1.4 Eventos tromboembólicos cardíacos e uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários

Uma paciente, no primeiro mês do seguimento, após implante do marcapasso e randomização para o grupo I, apresentou episódio de acidente vascular cerebral isquêmico transitório, diagnosticado clinicamente e com tomografia craniana cerebral. Após internação e um período de 15 dias, o quadro clínico evoluiu sem seqüelas. Não foi modificada a programação do marcapasso em nenhum momento, pois, apenas com o tratamento clínico, a paciente terminou os seis meses de seguimento exigido pelo protocolo.

Não foi observado dentre os demais 24 pacientes, no período de seis meses de seguimento, nenhum evento cardíaco tromboembólico. No grupo I, 30,7% (4 pacientes) utilizaram anticoagulante oral e 23,1% (3 pacientes) antiagregante plaquetário, desde o início até o final dos seis meses de seguimento.

No grupo II, 35,7% (5 pacientes) utilizaram anticoagulante oral e 42,9% (6 pacientes) antiagregante plaquetário.

5.2 Avaliação Eletrônica do Sistema de Estimulação

5.2.1 Tempo total de amostra pela telemetria, porcentagem de estimulação atrial e ventricular

5.2.1.1 Grupo I

O tempo total de amostra entre a primeira fase (três meses), com a terapia otimizada, e a segunda fase, com o marcapasso duplo-sítio atrial e algoritmo desligado, foram estatisticamente semelhantes ($p=0,609$) pelo teste de Wilcoxon. A porcentagem de estimulação atrial foi maior na fase com algoritmo ligado ($p=0,003$), ao passo que a porcentagem de estimulação ventricular foi, em média, menor ($p=0,09$). (Tabela 9)

5.2.1.2 Grupo II

O tempo total de amostra foi semelhante com algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica desligado e ligado ($p=0,117$). A porcentagem de estimulação atrial foi significativamente maior na fase com DAO ligado aos seis meses de avaliação ($p=0,001$). A porcentagem de estimulação ventricular medida em cada uma das fases (DAO ligado e desligado) foi menor com o algoritmo desligado, inclusive, com diferença do ponto de vista estatístico. ($p=0,02$). (Tabela 9)

Tabela 9. Tempo total de amostra, porcentagem de estimulação atrial e de estimulação ventricular do grupo I (três e seis meses)

Variável	Média e Desvio- Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor de p
Tempo total (dias)					
DAO <i>ON</i> (três meses)	96,17±6,29	95,50	87	111	
DAO <i>OFF</i> (seis meses)	94,08±6,19	94,00	81	104	p=0,609
% Estimulação atrial					
DAO <i>ON</i> (três meses)	98,50±1,00	99	96	99	
DAO <i>OFF</i> (seis meses)	85,42±7,10	87	69	99	p=0,003
% Estimulação ventricular					
DAO <i>ON</i> (três meses)	46,08±46,6	27	1	99	
DAO <i>OFF</i> (seis meses)	56,0±47,33	79	1	99	p=0,09

Tabela 10. Tempo total de amostra, porcentagem de estimulação atrial e de estimulação ventricular do GRUPO II (três e seis meses)

Variável	Média e Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor de p
Tempo total (dias)					
DAO <i>OFF</i> (três meses)	100,8±7,63	99,00	92	121	
DAO <i>ON</i> (seis meses)	97,1±2,03	98,00	93	99	p=0,117
% Estimulação atrial					
DAO <i>OFF</i> (três meses)	76,9±14,1	79,00	37	89	
DAO <i>ON</i> (seis meses)	97,1±2,03	98,00	93	99	p=0,001
% Estimulação ventricular					
DAO <i>OFF</i> (três meses)	44,7±38,4	93,00	1	8	
DAO <i>ON</i> (seis meses)	63,4±41,7	94,00	99	107	p=0,02

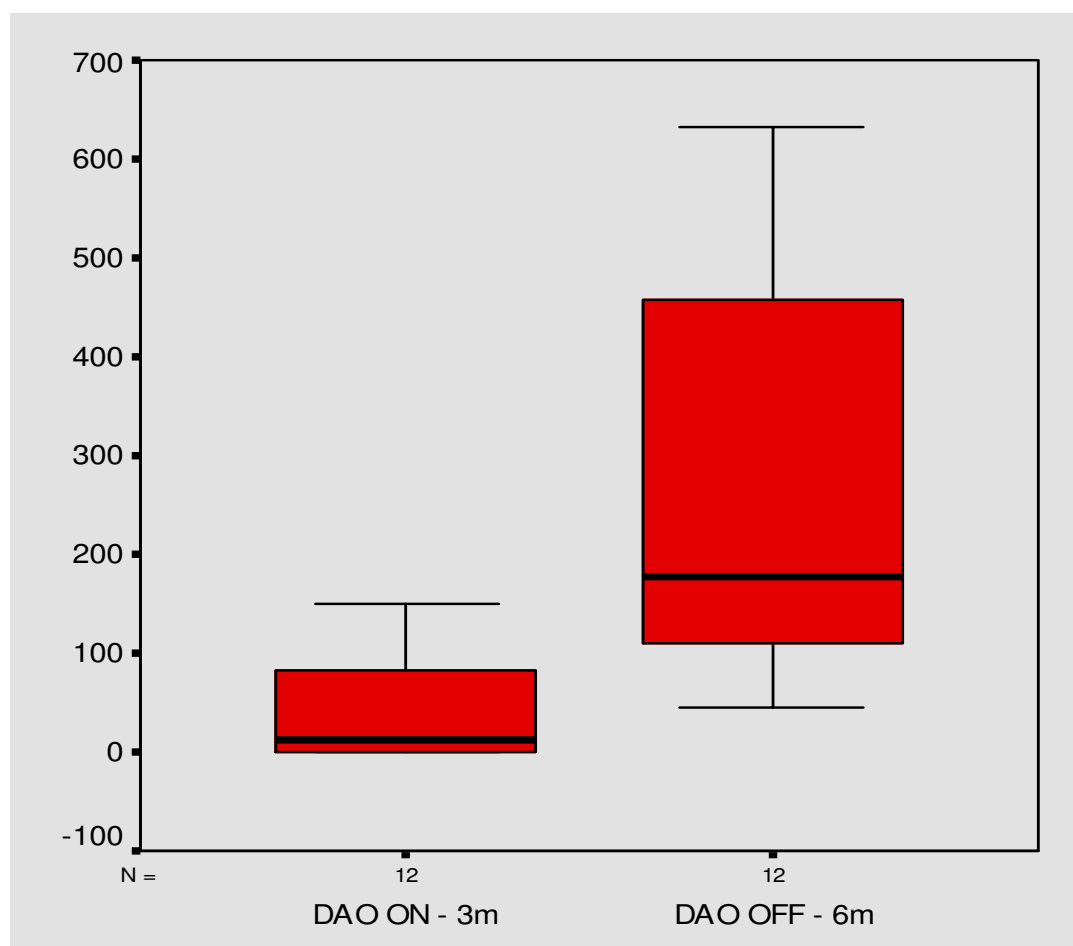
5.2.2 Valores da mudança automática de modo (AMS)

Os valores médios da mudança automática de modo, os desvios padrão, a mediana, os valores mínimo e máximo estão apresentados nas tabelas 11 e 12, juntamente com os gráficos do tipo Box-plot, para facilitar a interpretação dos dados.

Na tabela 11, estão demonstrados os dados referentes à fase do estudo no grupo I (comparação com DAO ligado), na qual os pacientes ficaram três meses com algoritmo de sobrestimulação desligado e em seguida, mais seis meses com o mesmo ligado. Os valores foram, em média, maiores com o algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica desligado ($p=0,004$).

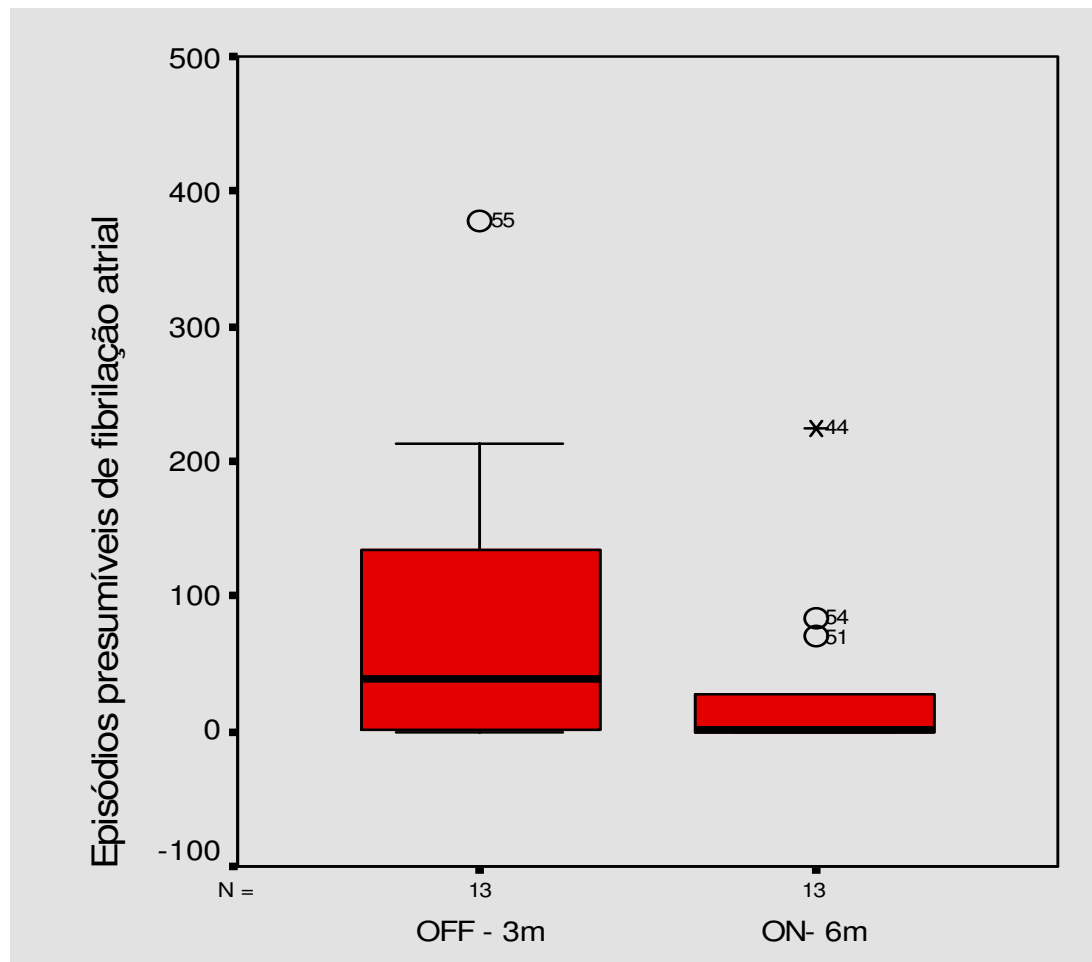
Na tabela 12, estão demonstrados os dados referentes à fase do estudo no grupo II, onde os pacientes ficaram três meses com algoritmo de sobrestimulação ligado e em seguida, mais seis meses com o mesmo desligado. Os valores foram, também, em média, maiores com o algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica desligado ($p=0,019$).

Tabela 11. Taxa de ativações do AMS - Comparação entre duas fases do grupo I (DAO ligado e desligado)



Variável	N	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p
DAO ligado (três meses)	12	40,83	55,276	13	0	151	
DAO desligado (seis meses)	12	276,42	211,417	174	45	633	p= 0,004

Tabela 12. Taxa de ativações da mudança automática do modo – Comparação entre as duas fases do grupo II (DAO desligado e ligado)



Variável	N	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p
DAO desligado (três meses)	13	85,62	117,238	39	0	379	
DAO ligado (seis meses)	13	32,23	64,499	1	0	225	p=0,019

5.2.3 Com relação aos dados do implante

Não foi observada qualquer intercorrência durante todos os procedimentos de implante do marcapasso. No pós-operatório, dois pacientes apresentaram deslocamento do eletrodo fixado ao óstio do seio coronário, sendo diagnosticados precocemente e reposicionados, antes da alta hospitalar. Durante o seguimento de três e seis meses, os limiares de sensibilidade e de comando e a avaliação da impedância permaneceram estáveis, seja em relação aos eletrodos atriais (AD e OSC), seja ao eletrodo ventricular, em todos os pacientes.

5.3 Qualidade de Vida pelo SF-36

5.3.1 Grupo I

Ao se comparar os dados basais com a primeira fase do grupo I (DAO ligado por três meses), observou-se uma melhora bastante significativa de todos os componentes físicos e mentais do SF-36, conforme ilustrado na Tabela 13.

Na Tabela 14, observa-se melhora estatisticamente significante com o algoritmo ligado, nas variáveis: força física (PF) ($p=0,038$), capacidade física (RP) ($0,028$), vitalidade (VT) ($p=0,011$) e componente físico geral (PCS) ($p=0,034$).

5.3.2 Grupo II

Nota-se, na tabela 15, que há uma melhora significativa na maior parte das variáveis, comparando-se o grupo II após três meses na estimulação duplo-sítio atrial, medicação (β -bloqueador) e algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica desligado com os dados basais, coletados antes da randomização. Para algumas variáveis, as diferenças entre os grupos não foram significantes a um nível de 5%, como RF ($p=0,077$), RE ($p=0,068$) e MCS ($p=0,070$). Porém, levando-se em conta o tamanho da amostra, essas diferenças (com p entre 0,05 e 0,10) podem ser igualmente importantes.

Após três meses de terapia com estimulação duplo-sítio atrial, atenolol e algoritmo desligado e depois, mas três meses com o mesmo algoritmo ligado, só foi observada melhora estatisticamente significativa na variável RF ($p=0,027$). (Tabela 16)

Tabela 13. Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) - Comparação entre os dados basais e primeira fase do grupo I (com algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica ligado)

Variáveis SF-36	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
PF – força física						
Dados basais	32,84	8,81	36,20	15,20	52,90	<0,001
DAO ligado	52,59	4,05	52,90	42,50	57,10	
RF - capacidade física						
Dados basais	38,36	7,70	35,00	25,00	56,20	<0,001
DAO ligado	52,69	4,74	56,20	42,10	56,20	
BP – dores no corpo						
Dados basais	43,60	7,34	44,35	24,20	62,70	0,003
DAO ligado	51,43	7,75	51,60	33,20	62,70	
GH – saúde geral						
Dados basais	40,88	5,56	40,60	26,50	55,60	0,001
DAO ligado	49,13	7,40	48,80	36,80	60,30	
VT - vitalidade						
Dados basais	45,35	7,85	43,15	34,90	65,60	<0,001
DAO ligado	61,28	7,26	65,60	46,70	68,00	
SF – função social						
Dados basais	36,52	8,37	35,40	19,10	57,10	<0,001
DAO ligado	52,14	6,31	51,70	35,40	57,10	
RE-papel emocional						
Dados basais	37,77	11,18	39,55	23,70	55,30	0,003
DAO ligado	49,17	9,48	55,30	23,70	55,30	
MH – saúde mental						
Dados basais	34,08	5,55	34,50	20,90	48,20	0,001
DAO ligado	43,65	6,93	47,05	27,70	48,20	
PCS - componente físico geral						
Dados basais	37,63	5,75	37,35	25,90	48,30	<0,001
DAO ligado	52,38	6,16	53,25	38,70	61,30	
MCS – componente mental geral						
Dados basais	39,42	6,83	39,55	26,80	54,30	<0,001
DAO ligado	49,23	4,27	50,40	40,60	53,20	

Tabela 14. Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) - Comparação entre duas fases do Grupo I (DAO ligado e desligado)

Variáveis SF - 36	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
PF – força física						
DAO ligado	52,59	4,05	52,90	42,50	57,10	0,038
DAO desligado	40,89	12,50	43,55	17,30	55,00	
RF-capacidade física						
DAO ligado	52,69	4,74	56,20	42,10	56,20	
DAO desligado	46,23	7,05	49,20	35,00	56,20	0,028
BP – dores no corpo						
DAO ligado	51,43	7,75	51,60	33,20	62,70	0,789
DAO desligado	52,24	10,61	53,75	37,50	62,70	
GH – saúde geral						
DAO ligado	49,13	7,40	48,80	36,80	60,30	0,638
DAO desligado	47,53	8,89	46,90	28,90	60,30	
VT - vitalidade						
DAO ligado	61,28	7,26	65,60	46,70	68,00	0,011
DAO desligado	50,26	6,74	49,10	42,00	63,30	
SF – função social						
DAO ligado	52,14	6,31	51,70	35,40	57,10	0,105
DAO desligado	44,92	9,84	43,60	30,00	57,10	
RE-papel emocional						
DAO ligado	49,17	9,48	55,30	23,70	55,30	0,154
DAO desligado	43,05	7,54	44,80	34,30	55,30	
MH – saúde mental						
DAO ligado	43,65	6,93	47,05	27,70	48,20	0,396
DAO desligado	46,29	10,43	50,45	27,70	57,30	
PCS – componente físico geral						
DAO ligado	52,38	6,16	53,25	38,70	61,30	0,034
DAO desligado	43,90	8,10	43,75	32,10	55,60	
MCS – componente mental geral						
DAO ligado	49,23	4,27	50,40	40,60	53,20	0,505
DAO desligado	46,89	8,98	48,40	33,60	59,80	

Tabela 15. Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) - Comparação entre os dados basais e primeira fase do Grupo II (com marcapasso duplo-sítio atrial e atenolol e algoritmo de sobreestimulação desligado)

Variáveis SF-36	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
PF – força física						
Dados basais	32,84	8,81	36,20	15,20	52,90	<0,001
DAO desligado	48,60	5,93	48,80	38,30	57,10	
RF – capacidade física						
Dados basais	38,36	7,70	35,00	25,00	56,20	0,077
DAO desligado	44,25	9,74	42,10	35,00	56,20	
BP – dores no corpo						
Dados basais	43,60	7,34	44,35	24,20	62,70	<0,001
DAO desligado	54,29	7,49	54,20	46,50	62,70	
GH – saúde em geral						
Dados basais	40,88	5,56	40,60	26,50	55,60	<0,001
DAO desligado	53,45	8,14	55,60	31,20	62,60	
VT - vitalidade						
Dados basais	45,35	7,85	43,15	34,90	65,60	0,004
DAO desligado	52,15	6,99	51,40	42,00	65,60	
SF – função social						
Dados basais	36,52	8,37	35,40	19,10	57,10	0,001
DAO desligado	46,70	8,70	46,30	30,00	57,10	
RE - papel emocional						
Dados basais	37,77	11,18	39,55	23,70	55,30	0,068
DAO desligado	44,80	9,59	44,80	34,30	55,30	
MH – saúde mental						
Dados basais	34,08	5,55	34,50	20,90	48,20	0,028
DAO desligado	41,01	9,08	39,10	27,70	55,00	
PCS – componente físico geral						
Dados basais	37,63	5,75	37,35	25,90	48,30	<0,001
DAO desligado	50,42	6,59	49,90	36,80	62,20	
MCS – componente mental geral						
Dados basais	39,42	6,83	39,55	26,80	54,30	0,070
DAO desligado	44,26	7,36	43,40	33,60	55,00	

Tabela 16. Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) - Comparação entre duas fases do Grupo II (DAO desligado e ligado)

Variáveis SF - 36	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor
PF – força física						
DAO desligado	48,60	5,93	48,80	38,30	57,10	0,724
DAO ligado	48,58	9,75	52,90	27,80	57,10	
RF – capacidade física						
DAO desligado	44,25	9,74	42,10	35,00	56,20	0,027
DAO ligado	50,80	5,87	49,20	35,00	56,20	
BP – dores no corpo						
DAO desligado	54,29	7,49	54,20	46,50	62,70	0,212
DAO ligado	58,99	7,32	62,70	41,80	62,70	
GH – saúde em geral						
DAO desligado	53,45	8,14	55,60	31,20	62,60	0,675
DAO ligado	51,72	9,76	53,20	28,90	64,00	
VT - vitalidade						
DAO desligado	52,15	6,99	51,40	42,00	65,60	0,366
DAO ligado	54,16	9,90	53,80	39,60	70,40	
SF – função social						
DAO desligado	46,70	8,70	46,30	30,00	57,10	0,282
DAO ligado	50,85	8,81	51,70	30,00	57,10	
RE-papel emocional						
DAO desligado	44,80	9,59	44,80	34,30	55,30	0,429
DAO ligado	47,22	7,61	44,80	34,30	55,30	
MH – saúde mental						
DAO desligado	41,01	9,08	39,10	27,70	55,00	0,100
DAO ligado	48,53	8,65	50,40	27,70	57,30	
PCS – componente físico geral						
DAO desligado	50,42	6,59	49,90	36,80	62,20	0,600
DAO ligado	52,11	6,66	53,90	37,60	60,30	
MCS – componente mental geral						
DAO desligado	44,26	7,36	43,40	33,60	55,00	0,075
DAO ligado	49,09	7,23	49,10	34,50	58,30	

5.4 Holter de 24 h Dois Canais

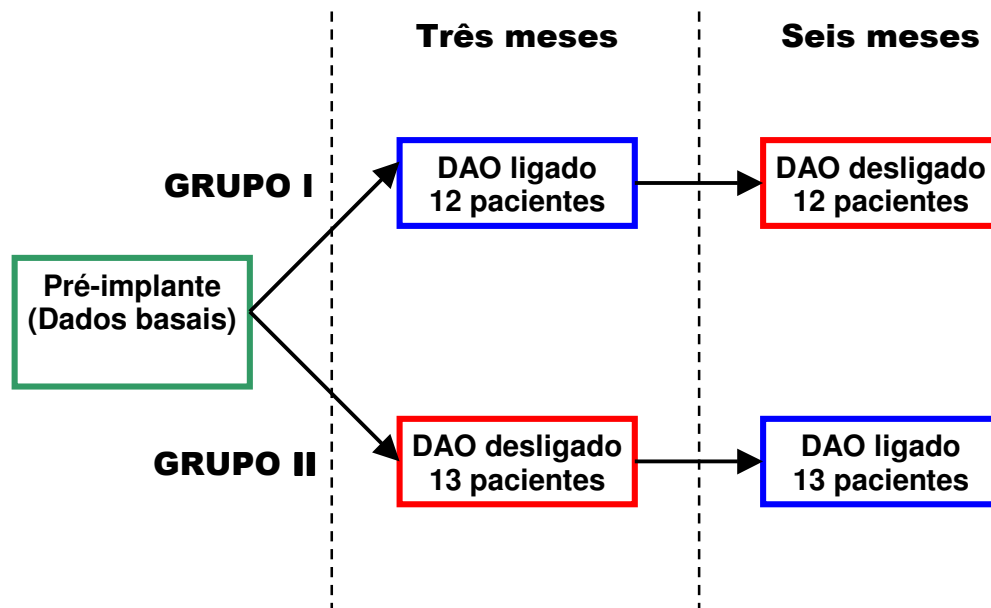


Figura 10. Seqüência de análise dos dados do Holter de 24 h e do Ecocardiograma

Na tabela 17, estão demonstrados os dados referentes à comparação entre os Holter dos pacientes do grupo I e grupo II com o Holter realizado antes do implante do marcapasso (dados basais dos pacientes), além da comparação entre as fases do seguimento, ou seja, DAO *ON-OFF* (grupo I) e DAO *OFF-ON* (grupo II). (Figura 10)

O número de extrasístoles atriais isoladas, episódios de Taquicardia Atrial Não Sustentada e o número de batimentos nos episódios de TANS diminuiu significativamente no grupo I e grupo II, comparando os dados basais, antes da randomização, com os três meses iniciais e 6 meses finais de terapia.

Tabela 17. Holter de 24 h – comparação dos dados basais (antes do implante do marcapasso) com os resultados seqüenciais de três e seis meses do grupo I e grupo II

	N	Pré-implante	3 MESES	P*	6 MESES	P**
FC máxima						
Grupo I	12	131,8 ± 53,8	106,8 ± 14,3	0,105	123,8 ± 21,9	0,086
Grupo II	13	155,6 ± 35,4	131,0 ± 18,0	0,027	108,3 ± 15,3	0,019
FC média						
Grupo I	12	56,0 ± 10,8	72,3 ± 8,5	<0,001	76,9 ± 13,3	0,266
Grupo II	13	57,2 ± 9,4	76,5 ± 6,6	<0,001	70,0 ± 6,8	0,065
FC mínima						
Grupo I	12	38,7 ± 7,0	59,6 ± 1,8	<0,001	60,8 ± 5,5	0,545
Grupo II	13	43,2 ± 6,0	61,1 ± 2,1	<0,001	61,7 ± 6,2	0,872
Extrassístoles atriais						
Grupo I	12	11360,8 ± 14225,3	6,8 ± 12,7	0,002	105,8 ± 141,2	0,002
Grupo II	13	5489,1 ± 2546,0	81,8 ± 112,1	0,001	13,9 ± 15,8	0,011
Taquicardia Atrial Não Sustentada						
Grupo I	12	94,2 ± 109,3	13,7 ± 12,1	0,017	2,0 ± 1,9	0,002
Grupo II	13	84,3 ± 107,4	8,5 ± 3,8	0,004	2,1 ± 2,8	0,002
N.º Batimentos						
Grupo I	12	14,7 ± 8,1	2,8 ± 4,5	0,002	8,6 ± 6,8	0,013
Grupo II	13	14,1 ± 8,7	11,5 ± 12,2	0,480	1,7 ± 2,7	0,007

* basais x 3 m

** 3 m x 6m

5.5 Ecocardiograma Bidimensional com Doppler

Estão demonstrados, na tabela 17, os resultados obtidos em relação à seqüência de avaliação dos pacientes, sejam no Grupo I ou no Grupo II, sendo comparados com os dados basais, antes do implante e da randomização.

Com exceção da freqüência cardíaca durante o exame, a grande maioria das variáveis, ou seja, o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, o volume diastólico final, a fração de ejeção e o diâmetro do átrio esquerdo, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, tanto no grupo I quanto no grupo II, em comparação com os dados basais e com as fases de três e seis meses de seguimento, podendo o algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica estar ligado ou desligado.

Tabela 18. Ecodopplercardiograma - comparação dos dados basais com os resultados seqüenciais de três e seis meses do grupo I e grupo II

Variável	N	Pré-implante	3 MESES	P*	6 MESES	P**
Frequência Cardíaca (bpm)						
Grupo I	12	62,8 ± 22,6	74,3 ± 9,5	0,142	64,3 ± 5,9	0,014
Grupo II	13	54,5 ± 8,1	65,3 ± 5,5	0,006	77,9 ± 9,3	0,001
Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo (mm)						
Grupo I	12	50,5 ± 4,6	48,1 ± 6,0	0,051	47,7 ± 4,4	0,876
Grupo II	13	49,9 ± 4,2	44,5 ± 9,4	0,060	45,4 ± 6,3	0,754
Volume Diastólico Final (ml)						
Grupo I	12	100,4 ± 31,0	89,8 ± 26,2	0,125	102,5 ± 30,7	0,357
Grupo II	13	100,9 ± 26,7	69,6 ± 33,9	0,059	83,8 ± 41,8	0,353
Fração de Ejeção (%)						
Grupo I	12	70,8 ± 3,7	68,9 ± 3,2	0,082	65,7 ± 3,6	0,348
Grupo II	13	69,2 ± 2,6	66,5 ± 3,7	0,065	67,3 ± 4,9	0,625
Diâmetro do Átrio Esquerdo (mm)						
Grupo I	12	37,8 ± 6,9	40,0 ± 6,4	0,155	42,8 ± 5,0	0,330
Grupo II	13	43,5 ± 4,7	41,5 ± 7,6	0,444	41,2 ± 6,5	0,933

* basais x 3 m

** 3 m x 6m

6. DISCUSSÃO

6.1 Efeitos da Estimulação Atrial e do Algoritmo de Sobreestimulação Atrial Dinâmica

Desde a publicação do estudo **DANISH**, na qual foi documentada uma redução pronunciada na progressão para a fibrilação atrial permanente em pacientes com DNS e marcapasso atrial, confirmando análises retrospectivas nesta população de alto risco, esses achados têm estimulado o desenvolvimento de novos sistemas de estimulação e técnicas, em especial o marcapasso multisítio atrial, na tentativa de impedir uma progressão no remodelamento elétrico (substrato atrial) e mecânico, que fazem a FA perpetuar, dificultando, posteriormente, novas abordagens terapêuticas.

Ao adotar-se o mesmo princípio, mas com terapia adicional em dois grupos randomizados, controlados e cruzados (estimulação duplo-sítio atrial, algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica e o uso de β -bloqueador), este estudo demonstrou uma redução significativa na taxa de episódios de fibrilação atrial crônica recorrente, avaliados indiretamente pelo número de acionamentos da mudança automática de modo (AMS). Nota-se que, diante da melhora inicial do quadro, sobretudo no grupo I, na qual o paciente passou os primeiros três meses com o DAO ligado e depois mais três meses

com este desligado – a taxa de FA recorrente foi significativamente reduzida, pois houve um acréscimo de terapia (presença do algoritmo de sobreestimulação) ($p=0,004$). Ao mesmo tempo, no grupo II, em que o paciente ficou três meses com a terapia atrial otimizada e, então, foi reprogramado com algoritmo de sobreestimulação atrial desligado, provocou uma redução, também, significativa na taxa de FA recorrente ($p=0,019$). Portanto, quanto ao número de ativações do AMS e, conseqüentemente, à taxa de episódios de FA recorrente, verificamos que a estimulação, denominada Estimulação Atrial Otimizada (EAO), se mostrou mais eficaz na redução da taxa de fibrilação atrial, quando comparada com a estimulação duplo-sítio atrial, o uso de β -bloqueador e o algoritmo desligado.

Ao avaliar o remodelamento eletrofisiológico, poder-se-ia inferir que a estimulação atrial otimizada apresenta um efeito reverso mais amplo, pois age tanto em nível de substrato (variabilidade espacial da refratariedade do átrio), por meio da estimulação duplo-sítio atrial, que possui a capacidade de reorganizar os PREs, geralmente encurtados na FA recorrente, quanto em nível de deflagradores, seja pelo algoritmo de sobreestimulação dinâmica, aumentando a frequência cardíaca acima da intrínseca, reduzindo o surgimento de batimentos atriais ectópicos, ou pelo uso de β -bloqueadores, reduzindo o tônus simpático, e atuando também na diminuição das ectopias atriais.

Apesar de utilizar uma metodologia diferente, o estudo **DAPPAF** apresentou resultados um tanto distinto, a partir do momento em que o grupo submetido, inicialmente, à estimulação duplo-sítio atrial e,

posteriormente, à convencional, não apresentou diferenças entre si; porém, o grupo inicialmente estimulado de forma convencional e, em seguida, com a estimulação duplo-sítio atrial apresentou menor número de eventos de FA, além de reduzida necessidade de cardioversão. Contudo, da mesma forma que nosso estudo houve um efeito residual, dependendo da seqüência do tratamento aplicado (RAMDAT *et al.*, 2000).

A terapia híbrida, quando utilizada para a prevenção da fibrilação atrial, oferece uma nova e promissora ferramenta, já que melhora a tolerância das drogas antiarrítmicas pela eliminação da bradicardia induzida por estas, reduzindo, então, seus efeitos colaterais. Neste estudo, o uso do β -bloqueador, em todos os pacientes selecionados, poderia ser apontado como um fator coadjuvante na redução do número de eventos de FA, seja pela sua interferência direta no remodelamento autonômico ou pela diminuição da sua intolerabilidade, principalmente, devido à bradicardia provocada pelo seu uso, através do sinergismo com a sobreestimulação atrial dinâmica. Interessantemente, no estudo **DAPPAF**, SAKSENA *et al.* (2000) demonstraram benefício terapêutico somente naqueles pacientes que estavam em uso de drogas antiarrítmicas.

O estudo **ADOPT** (CARLSON *et al.*, 2003), com seguimento de seis meses, analisou o efeito do algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica ligado ou desligado em pacientes com estimulação dupla-câmara convencional e portadores de FA paroxística. Os autores obtiveram uma redução da taxa de episódios de FA em torno de 25% ($p < 0,05$). O mesmo estudo não conseguiu mostrar nenhuma redução estatisticamente

significante, quando utilizou a mesma metodologia deste estudo, pela avaliação indireta dos episódios de FA recorrente com a mudança automática do modo (AMS) e os autores consideraram o método não específico para FA porque poderiam ocorrer poucos batimentos prematuros atriais ou então, a sensibilidade da onda R no canal atrial. Apesar de que, a ativação do AMS não foi programada ou controlada para ser utilizada neste estudo, uma vez que preferiram o uso do contador de eventos com uso de acionamento pessoal (do pacientes) por meio magnético (ímã) para a contagem dos episódios de FA, de acordo com a sintomatologia apresentada.

Um estudo realizado logo em seqüência e denominado **ADOPT-ALL** utilizou a sobreestimulação atrial dinâmica (DAO) e marcapasso dupla-câmara, para avaliar, em 250 pacientes randomizados, a supressão de FA paroxística, apresentando como instrumento para detecção da taxa de episódios de FA as ativações do AMS. Diversamente dos critérios adotados para avaliação no nosso estudo, esses autores utilizaram uma frequência atrial de detecção para FA acima de 275 bpm. E, assim como observado no nosso estudo, após seis meses de seguimento, houve uma redução significativa na taxa de ativações do AMS com o algoritmo DAO ligado, em comparação com este desligado (MANDAL *et al.*, 2001).

O estudo **PROVE**, que também estudou os algoritmos de sobreestimulação atrial dinâmica em pacientes com bradicardia e fibrilação atrial crônica, não demonstrou resultados clínicos satisfatórios,

apesar da redução na ação dos deflagradores atriais, durante a FA (FUNCK *et al.* 2000).

PADALETTI *et al.* (2002) estudaram os efeitos da estimulação atrial septal com a área mais lenta de condução atrial, o estudo **ASPECT**, demonstrando uma significativa redução no número de episódios de FA sintomática por mês em pacientes com bradicardia sinusal e freqüentes episódios de FA paroxística, por meio estimulação septal comparada com a estimulação atrial direita alta. Nesse estudo, houve, também, uma redução no número de batimentos prematuros em 18% a 34%.

O estudo **STADIM**, caracterizando-se por ser prospectivo, randomizado, controlado, único cego e cruzado, incluiu pacientes com indicações para estimulação dupla-câmara e FA paroxística ou persistente. Neste foi utilizado o mesmo marcapasso do nosso estudo, ou seja, *Integrity Afx DR 5346 (St. Jude Medical Inc)*, com o mesmo algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica (*DAO™ St. Jude Medical Inc*) e dois eletrodos atriais (no apêndice e no óstio do seio coronário). Resultados preliminares confirmaram os nossos, demonstrando uma tendência positiva na prevenção da FA naqueles pacientes com estimulação em nível do OSC com algoritmo de sobreestimulação atrial dinâmica ligado (SENATORE *et al.*, 2001).

6.2 Porcentagem de Estimulação Atrial

Segundo Coumel, a estimulação atrial elevada (90 ppm por minuto) preveniu o aparecimento de ectopias atriais bradicardia-dependentes, implicadas no desencadeamento das taquiarritmias (COUMEL *et al.*, 1983). O princípio básico dos algoritmos de sobreestimulação é o de manter a estimulação atrial, no caso do DAO, fisiologicamente, durante a maior parte do tempo e com uma frequência acima do ritmo intrínseco do paciente.

De acordo com o estudo ADOPT (CARLSON, 2003), os autores, baseando-se nos dados diagnósticos do marcapasso, evidenciaram que o grupo em tratamento, ou seja, aqueles com algoritmo de sobreestimulação ligados quando comparados com o mesmo desligado, experimentaram uma significativa maior porcentagem de estimulação atrial (média de 92,9% *versus* 67,9%; $p < 0,0001$).

No nosso trabalho, no grupo I, aqueles pacientes que estiveram durante três meses sob EAO (DAO ligado), apresentaram porcentagem de estimulação atrial média de $98,5 \pm 1,00$ *versus* $85,42 \pm 7,10$, em relação aos pacientes com marcapasso duplo-sítio, mas com DAO desligado ($p = 0,003$). No grupo II, os pacientes com DAO ligado apresentaram porcentagem de estimulação atrial de $97,1 \pm 2,03$ *versus* $76,9 \pm 14,1$ em relação àqueles com DAO desligado ($p = 0,01$). Esses achados poderiam se correlacionar com a redução da taxa de eventos de FA, evidenciados a partir de dados clínicos e da contagem do AMS (Mudança Automática do Modo). Achados

semelhantes foram encontrados nos estudos ADOPT e STADIM (CARLSON *et al.*, 2003; SENATORE *et al.*, 2001).

Muitos algoritmos de estimulação destinados à prevenção da FA induzem à sobreestimulação atrial contínua e, conseqüentemente, a uma mais alta freqüência cardíaca, que poderia não ser tolerada pelo paciente. O estudo **SEPT** (*Side Effects of Pacing Therapies*), caracterizando-se por ser prospectivo, randomizado, cruzado, procurou avaliar a tolerabilidade desses algoritmos em 18 pacientes com DNS e síndrome bradi-taquicardia, comparando com a estimulação DDDR convencional. Após análise dos grupos com algoritmo ligado e desligado, os autores confirmaram que os algoritmos de sobreestimulação são bem tolerados pelos pacientes, tanto durante o exercício, quanto na vida diária (D CERVELLATI *et al.*, 2003). Quando em nosso estudo avaliou-se a eficácia da estimulação atrial otimizada, os resultados foram equivalentes aos encontrados no estudo acima. Estes foram alcançados aos três e seis meses, nos períodos com algoritmo de sobreestimulação ligado. Dentre os 25 pacientes estudados, não foi necessário desligar ou alterar a programação desse algoritmo.

GARRIGUE *et al.* (1996) encontraram uma correlação entre a redução da Taquicardia Atrial e um aumento na porcentagem de estimulação atrial em pacientes com bradicardia sinusal e taquicardia atrial paroxística. O mesmo achado não foi notado no nosso estudo, nos pacientes sob estimulação duplo-sítio atrial e algoritmo de sobreestimulação ligado ou desligado.

6.3 Melhora da Qualidade de Vida nos Pacientes com Fibrilação Atrial e Estimulação Atrial Otimizada

A eficácia da terapêutica da fibrilação atrial, antes somente avaliada em termos de critérios objetivos, como a mortalidade e morbidade, nos recentes anos, também é avaliada em relação à importância da qualidade de vida (QOL). Inclusive o tema tornou-se freqüente nas decisões administrativas sobre as condições crônicas de uma população em envelhecimento, sendo que, para qualquer nova terapia, é imperativa a demonstração de segurança, eficácia, tolerabilidade, com melhora e custo-efetividade, comparando-se com as opções terapêuticas existentes e disponíveis.

Esse interesse tem aumentado em virtude dos avanços terapêuticos disponíveis, o que torna a avaliação da qualidade de vida o único fator diferenciando, que pode afetar, inclusive, a escolha de um tratamento. Entretanto, poucos estudos na literatura têm examinado a qualidade de vida em pacientes com FA, utilizando ferramentas propriamente validadas.

Além das palpitações, pacientes com fibrilação atrial têm um risco aumentado para acidente cerebrovascular e podem desenvolver uma tolerância diminuída ao exercício e à disfunção ventricular esquerda, uma vez que o ritmo sinusal é mantido ou o controle da freqüência é fisiologicamente restaurado, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o débito cardíaco e a capacidade ao exercício são gradativamente

aumentados. Isso possibilita ao paciente desempenhar, adequadamente, as suas funções na vida diária normal (JUNG *et al.*, 1998).

The Medical Outcome Study Short Form Health Survey (MOS - SF36) foi o questionário de qualidade de vida utilizado principalmente para avaliações de pacientes com fibrilação atrial e foi utilizado em nosso estudo e representa vários domínios de saúde, incluindo funcionamento social, saúde mental, vitalidade, dor e percepções gerais sobre a própria saúde.

Ao considerar os resultados obtidos em nosso estudo, a qualidade de vida se correlaciona com a melhora clínica dos pacientes, principalmente nas fases em eles foram submetidos à terapêutica otimizada, com o algoritmo de estimulação de sobreestimulação atrial ligado e também quando os grupos com duplo-sítio atrial foram comparados com os dados basais, antes da randomização, sendo que houve uma melhora bastante significativa de todos os componentes físicos e mentais do questionário SF -36. Com a mudança para a terapêutica com o DAO desligado, houve melhora de apenas três variáveis do componente físico e do componente mental geral. Em relação à comparação entre os dados basais e a estimulação duplo-sítio atrial, o número de variáveis que melhora aumenta, sendo mais evidente a melhora do ponto de vista físico e da saúde geral.

Um outro estudo comparando indivíduos normais com pacientes com FA assintomática, por meio do SF-36, observou que a maior parte dos itens não mostram significativa diferença entre os grupos, nos quais a

capacidade funcional total foi similar, mas a percepção da saúde em geral foi significativamente inferior no último grupo ($p < 0,003$). A satisfação global de vida diminuiu em pacientes quando comparados com indivíduos normais ($p < 0,003$) (SAVALIENA *et al.*, 2001).

O estudo **ADOPT** avaliou a qualidade de vida pelo SF-36 em dois grupos de paciente com FA paroxística. O grupo controle (DAO desligado) e o grupo em tratamento (DAO ligado) exibiram significante melhora em cinco e dos oito componentes físicos e mentais estudados. A única diferença estatisticamente significante entre os dois grupos foi a maior pontuação alcançada pelo grupo em tratamento, no critério função social, após seis meses (CARLSON *et al.*, 2003).

No estudo **PASE**, que avaliou resultados nos indivíduos acima de 65 anos, analisando grupo com marcapasso unicameral com dupla-câmara, houve uma melhora na qualidade de vida com uma tendência à diminuição da progressão da fibrilação atrial crônica em pacientes com sistema DDD (LAMAS *et al.*, 1998). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo "**Ablate and Pace**", prospectivo e cujos resultados se basearam na clínica e sobrevida depois da ablação e do marcapasso, devido à refratariedade do tratamento farmacológico, sendo que os autores observaram uma significante e sustentada melhora na qualidade de vida (BRIGNOLE *et al.*, 1994).

6.4 Taxa de Hospitalização, Cardioversões Elétricas e Farmacológicas e Custo-Benefício nos Tratamentos dos Pacientes Portadores de Fibrilação Atrial Crônica

O grande interesse sobre a FA crônica ressurgiu na forma do reconhecimento do aumento de sua incidência, do impacto na qualidade de vida das pessoas, na redução da capacidade física e laborativa, nas complicações e seqüelas, no aumento da mortalidade e, principalmente, no aparecimento de novas estratégias de tratamento, sejam farmacológicas ou não farmacológicas.

A FA representa a cerca de 35% das hospitalizações por arritmia em hospitais americanos, a um custo médio de US\$ 4.800,00 por paciente. O tempo médio de permanência foi de cinco dias (BIALY *et al.*, 1992). Esses custos não incluem os gastos com cardioversões elétricas ambulatoriais, pós-operatórios complicados com FA, medicamentos e seus efeitos tóxicos, monitorização das drogas e custos com acidentes vasculares cerebrais.

Nos nossos resultados - apesar do curto período de seguimento dos pacientes, com terapêutica não farmacológica, usando o marcapasso duplo-sítio atrial, β -bloqueador e um algoritmo de sobreestimulação dinâmica ligado ou desligado - ao longo de seis meses, observou-se uma redução bastante significativa no número de hospitalizações, cuja causa tenha sido o controle da freqüência ou restauração do ritmo sinusal diante de episódios sustentados e sintomáticos de FAI e, conseqüentemente, também uma

redução expressiva na taxa de cardioversões farmacológicas e elétricas. A partir desses achados, pode-se sugerir que a mesma terapêutica - quando aplicada a longo prazo – possa reduzir custos, tempo de permanência hospitalar, trazendo impacto positivo na qualidade de vida, podendo, inclusive, diminuir a taxa de mortalidade, principalmente relacionada a eventos tromboembólicos, conseqüências mais graves e freqüentes da arritmia em questão.

6.5 Holter de 24 Horas Dois Canais (Monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas)

A monitorização eletrocardiográfica ambulatorial tem sido utilizada no diagnóstico de arritmias em pacientes sintomáticos. A densidade de arritmias atriais é mais alta em pacientes com significativa doença estrutural do coração (GLASSER *et al.*, 1979). Entretanto, esse procedimento evidencia pobre correlação com sintomas e arritmias em grupos de pacientes sintomáticos (CLARK *et al.*, 1980).

Em um estudo com Holter de 24 horas em pacientes com FA crônica, a presença de pausas, bradicardia noturna e arritmia ventricular não foram incomuns em pacientes sem evidências clínicas ou bioquímicas de toxicidade digitálica. (PITCHER *et al.*, 1986) Contudo, a sensibilidade da monitorização eletrocardiográfica contínua depende do tempo das arritmias. Desde que não existam regras que regulem a freqüência e o comportamento

dos episódios de FA paroxística recorrente (GREER *et al.*, 1989), não há, dessa forma, orientação baseada em evidências quanto à duração adequada do exame para o diagnóstico ou seleção da FA paroxística, especialmente quando pacientes não são sintomáticos.

No nosso estudo, realizou-se o Holter de 24 horas antes do implante do marcapasso, considerado como parte dos dados basais para a seleção dos pacientes, e também, durante o seguimento de três e seis meses. Com esses dados comparamos os dados basais com o grupo aqueles obtidos durante três e seis meses no grupo I, de tal modo, observou-se uma redução bastante significativa do número total de extrasístoles atriais ($p < 0,005$), do número de TANS ($p < 0,004$) e do número de batimentos durante os episódios de TANS ($p < 0,003$), quando o algoritmo de sobreestimulação permaneceu ligado. A mesma comparação foi feita com o grupo II e da mesma forma (algoritmo de sobreestimulação ligado), conseguiu-se uma redução do número de extrasístoles atriais ($p < 0,002$), do número de TANS ($p < 0,002$) e do número de batimentos durante os episódios de TANS ($p < 0,001$). Esses dados avigoraram os achados clínicos, correlacionando-se com a diminuição das palpitações e com a melhora da qualidade de vida dos pacientes, durante o período de seis meses de seguimento.

6.6 Papel da Ecocardiografia Transtorácica na Fibrilação Atrial

A perda da contribuição da sístole atrial para o enchimento ventricular esquerdo total leva a um débito cardíaco diminuído e a sintomas de dispnéia e fadiga. Em adição, como resultante da estase de sangue, aumento da agregação plaquetária e coagulação predispõem a formação de trombo atrial e subsequente tromboembolismo, que é considerada a mais temida complicação da FA. A ecocardiografia transtorácica complementa e confirma os achados clínicos e então é indicada no início do manuseio da FA (ANTONELLI et al., 2002).

A ecocardiografia transtorácica esta indicada no manuseio de rotina da FA para definir estrutura e anatomia cardíaca e se torna, realmente, necessária para a avaliação inicial e o manuseio de pacientes que têm um primeiro episódio de FA. Várias desordens estão associadas com a FA, sendo que algumas das mais importantes são: doença valvar mitral, hipertrofia ventricular esquerda, anormalidades na movimentação focal das paredes sugestivo de infarto do miocárdio e disfunção ventricular esquerda.

O modo M guiado pelo ecocardiograma bidimensional permite a mensuração das dimensões do átrio esquerdo e volumes do ventrículo direito e esquerdo, sendo que o aumento do átrio esquerdo é comum entre os pacientes com FA. Vários estudos ecocardiográficos mostraram que a FA sustentada e crônica está associada com progressivo alargamento ventricular e atrial esquerdo e que a cardioversão e manutenção do ritmo sinusal reverterá este processo (LOBVITZ *et al.*, 2001).

Dados conflitantes foram relatados na relação entre o aumento do AE leve ou moderado com sua importância prognóstica e a manutenção a longo prazo no ritmo sinusal, seja através do tratamento farmacológico ou não.

No nosso trabalho, o ecocardiograma transtorácico foi realizado no início do protocolo, período de seleção, assim como aos três e aos seis meses de seguimento após a randomização. Os dados basais de todos os pacientes, como o tamanho do átrio esquerdo, diâmetro sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo e fração de ejeção dentro dos limites da normalidade. E após a terapia com o marcapasso duplo-sítio atrial/ventricular, algoritmo de sobreestimulação atrial ligado ou desligado e uso do β -bloqueador, houve uma variação dos valores médios encontrados, mas todos permanecendo, ao longo dos seis meses, dentro dos limites da normalidade. Apesar da disfunção elétrica atrial importante, pelos dados ecocardiográficos basais, a nossa amostra não apresentava indícios de alteração do remodelamento atrial estrutural e a terapia aplicada durante o período de seguimento mostrou uma redução bastante significativa na taxa de episódios de FA e, portanto, mudanças no remodelamento elétrico e manteve o estado estrutural e anatômico dos átrios e ventrículos durante os seis meses.

6.7 Limitações do Estudo

Poder-se-iam ser apontado como as principais limitações do nosso estudo, o pequeno número amostral (pacientes selecionados e randomizados), o tempo de seguimento relativamente curto e a ausência de um grupo controle.

O número da amostra tornou-se pequeno (25 pacientes), principalmente, em virtude dos critérios de inclusão adotados, dificultando a seleção mais ampla de pacientes. O longo período de seleção impossibilitou um maior tempo de avaliação e seguimento.

Para a seleção de um grupo semelhante que enquadrasse como controle, a pesquisa poderia ter sido desenvolvida, utilizando-se de vários centros de estudos (multicêntrico), em função do grupo especial de pacientes e da dificuldade de seleção de uma maior amostra em um único centro.

Em função do desenho do estudo e em conformidade ao que foi realizado metodologicamente, o trabalho se limita em relação aos efeitos benéficos do uso de β -bloqueadores ou da estimulação duplo-sítio atrial.

7. CONCLUSÕES

Em pacientes com FA recorrente, submetidos ao implante de marcapasso duplo-sítio atrial, ao uso de β -bloqueador e sobreestimulação atrial dinâmica ligada, proporcionou:

- I – redução da taxa recorrência de episódios de FA recorrente;
- II – melhora da qualidade de vida, seja em relação a todos aspectos do componente físico ou mental;
- III– redução da taxa de episódios de palpitações (cl clinicamente pressupostos como eventos de fibrilação atrial);
- IV– redução da taxa de internações hospitalares por FA;
- V– redução da taxa de cardioversões elétricas ou farmacológicas por FA.

8. ANEXOS



© 1983-2003, St. Jude Medical, Inc.
28 Oct 2003 07:17

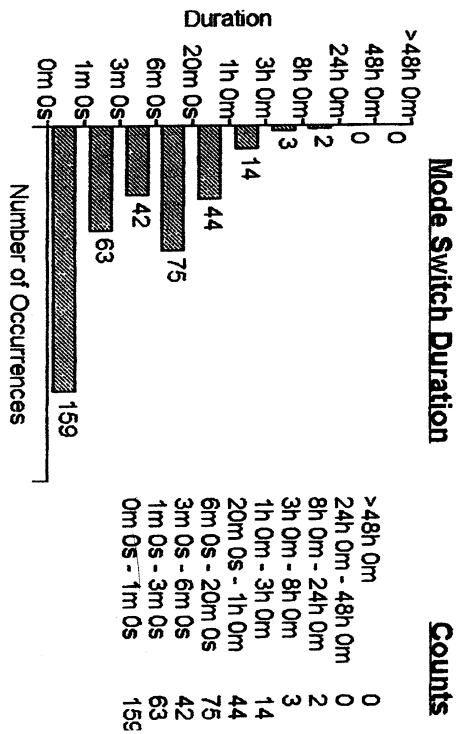
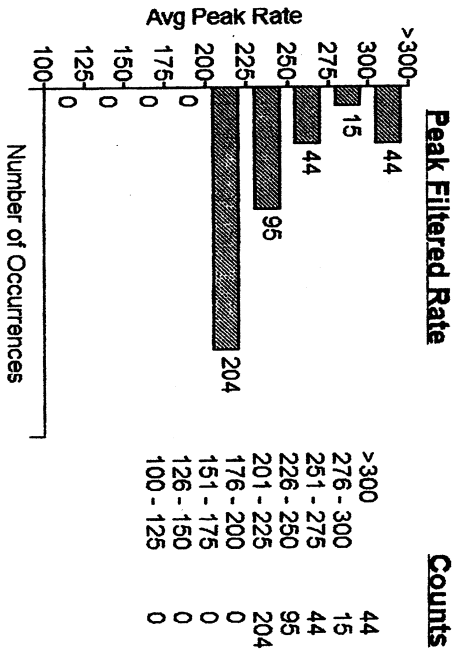
Page :
Integrity AFx™ DR Model: 5346 Serial: 693708 PR 6
3510P Serial: 08894 (3307 - 4,4,2)

Auto Mode Switch Histogram

Mode	DDD
Sensor	Off
Base Rate	60 min ⁻¹
Max Track Rate	120 min ⁻¹
Max Sensor Rate	105 min ⁻¹
A. Sensitivity	0,1 mV
Auto Mode Switch	DDI
Atrial Tachycardia Detection Rate	200 min ⁻¹
AMS Base Rate	80 min ⁻¹
PVAB	125 ms

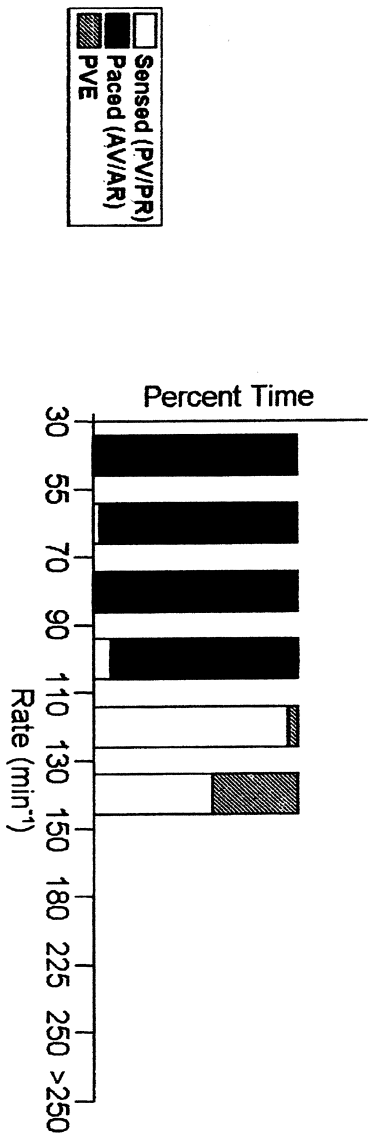
Note: The above values were obtained when the histogram was interrogated.

Date Read: 28 Oct 2003 07:1
Mode Switch Occurrences: 40
Date Last Cleared: 30 Sep 2003 08:3



28 Oct 2

Heart Rate Histogram, Percent Of Time Per Rate Bin



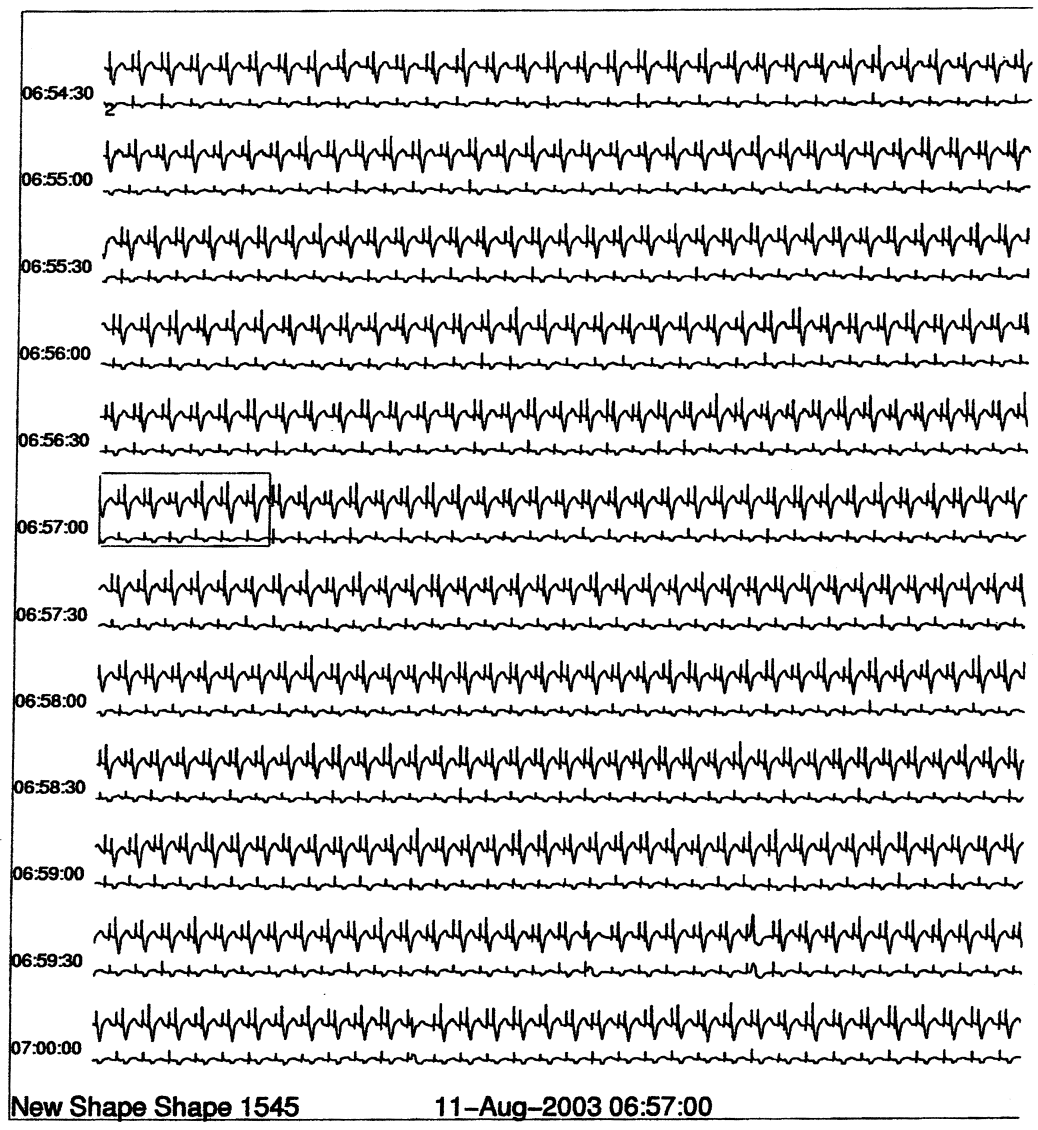
Event Counts

Rate (min ⁻¹)	PV	PR	AV	AR	PVE
30 - 54	0	0	9	0	0
55 - 69	37,684	43	888,034	158	0
70 - 89	29,139	716	1,347,157	1,956	388
90 - 109	3,241	173	32,874	1,126	121
110 - 129	566	6	0	4	26
130 - 149	2	1	0	0	2
150 - 179	0	0	0	0	0
180 - 224	0	0	0	0	0
225 - 249	0	0	0	0	0
> 250	0	0	0	0	0
Total:	70,632	939	2,268,074	3,244	537

Total Event Count: 2,343,426

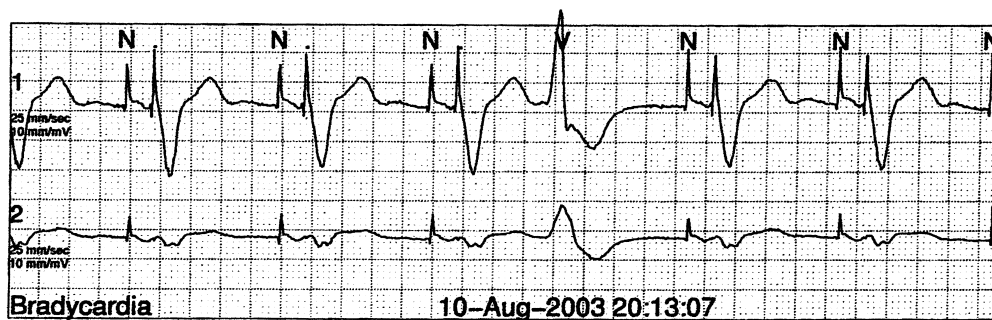
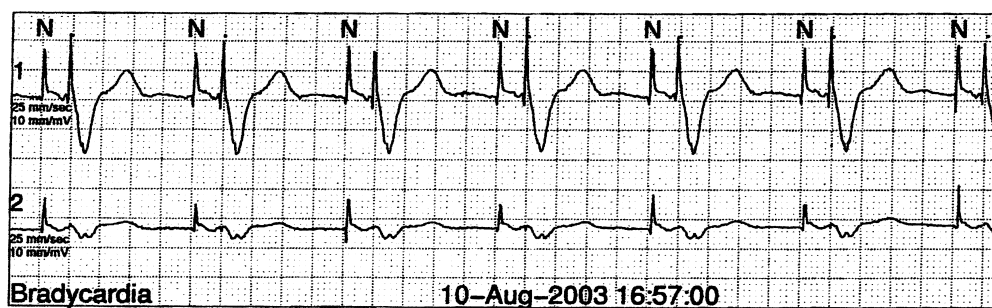
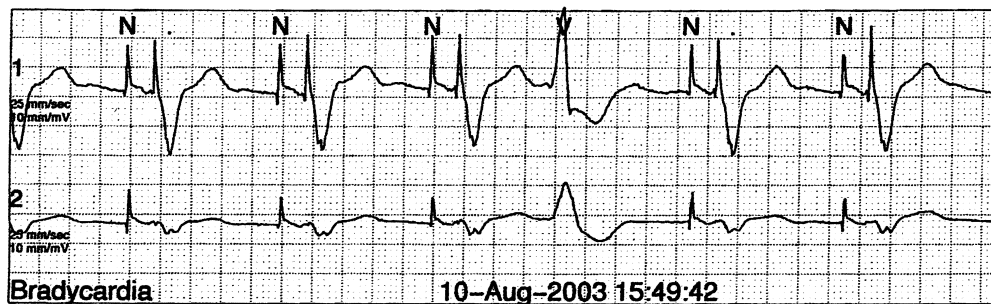
Patient: CINARELLI, JULIO
ID: 95673

Site: Instituto do Coracao
Location: SERVICIO DE ELETRC
Hookup



Patient: CINARELLI, JULIO
ID: 95673

Site: Instituto do Coracao
Location: SERVICIO DE ELETRC
Hookup



CINARELLI, JULIO ID: 06-JAN-82 18:23

Med: 25mm/s
10mm/mV
100Hz
Pgm 108B
125Lcm v78

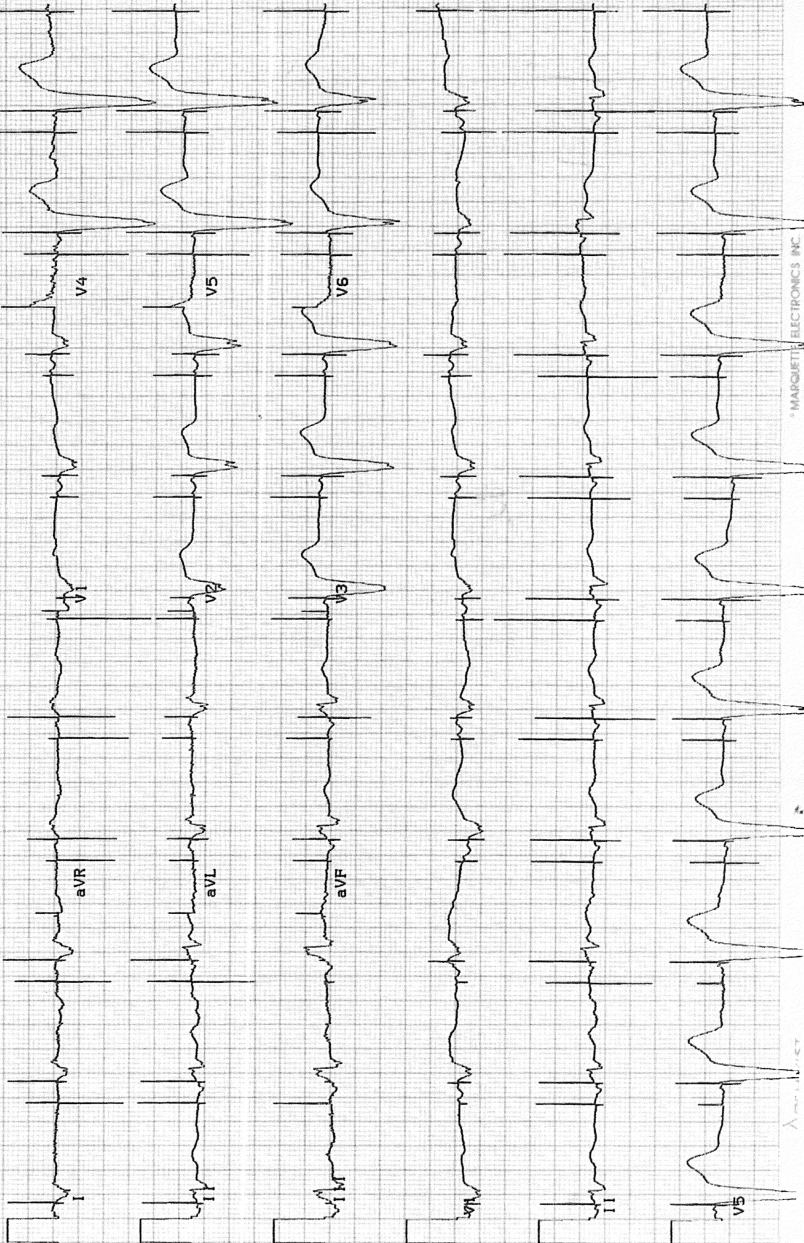
Ht: 74yr
Race:
Loc: Room:
Room:

Vent. rate 59 BPM
PR interval * ms
QRS duration 188 ms
QT/QTc 480/472 ms
Cart: 1 P-R-T axes 38 42 96

AV SEQUENTIAL OR DUAL CHAMBER ELECTRONIC PACEMAKER

Referred by:

Unconfirmed



MARQUET ELECTRONICS INC

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSEN, H. R.; NIELSEN, J.C.; THOMSEN, P.E.B. *et al.* Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet*, v. 350, p.1210-1216; 1997.
- ANDERSEN, H.R.; THEUSEN, L; BAGGER, J. *et al.* Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet*, v.344, p.1523-1528; 1994.
- ANTONIELLI, E.; PIZZUTIA, A.; PALINKAS, A. *et al.* Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, v. 39: p.1443-449; 2002.
- BAILIN, S.J.; GIUDICI, M.C.; SOLINGER, B. *et al.* Pacing from Bachmann's bundle prevents chronic atrial fibrillation: Final results from a prospective randomized trial (Abstract). *Pace*, v. 24, p.227; 2001.
- BEINHAUER, A.; VOCK, P.; NOBIS H. *et al.* Significant reduction of AF burden by the AF suppression algorithm DAO. *Europace*, v.3 (suppl), p. A194; 2002.
- BIALY, D.; LEHMANN, M.N.; SCHUMACHER, D.N.; STEIMAN, R.T.; MEISSNER, M.D. Hospitalization for arrhythmias in the United States: Importance of atrial fibrillation (Abstract). *J Am Coll Cardiol*, v.19 (3), p. 41A; 1992.

BRIGNOLE, M.; GIONFRANCHI, L.; MENOZZI, C. et al. Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation of patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance. *Am J Cardiol*, v. 74, p.242-246; 1994.

CABIN, H.S.; CLUBB, K.S; HALL, C.; PERLMUTTER, R.A.; FEINSTEIN, A.R. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol*, v.61, p.714-717; 1990.

CAMM, A.J.; GALLAGHER, M.M. Classification of atrial fibrillation. Guest Editorial. *Pace*, v.20, p.1603-1605; 1997.

CARLSON, M. D. ; JOHN, M. A. et al. A New Pacemaker Algorithm for the Treatment of Atrial Fibrillation. Results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *JACC*, v.42, p.627-633 ; 2003..

CHEN, S.A.; HSIEH, M.H.; TAI, C.T. et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, v.100, p.1879-1886; 1999.

CLARK, P.I.; GLASSER, S.P.; SPOTO, E. et al. Arrhythmias detected by ambulatory monitoring, lack of correlation with symptoms of dizziness and syncope. *Chest*, v. 77, p. 722-725; 1980.

CONNOLLY, S.J.; KERR, C.R.; GENT, M. et al. 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*, v. 342, p.1385-1391; 2000.

- COUMEL, P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, v. 7, p. 999-1007; 1996.
- COUMEL, P.; FRIOCOURT, P.; MUGICA, J. *et al.* Long-term prevention of vagal atrial arrhythmias by atrial pacing at 90/minute: experience with 6 cases. *Pace*, v. 6, p. 552-560; 1983.
- COURTEMANCHE, M.; RAMIREZ, R.F.; NATTEL, S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol*, v. 275, p. H301-H321; 1998.
- COX, J.L.; BOINEAU, J.P.; SCHUESSLER, R.B. *et al.* Five year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*, v. 56, p. 814-824; 1993.
- DAOUD, E.G.; BOGUN, F.; COYAL, R. *et al.* Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*, v. 94, p.1600-1606; 1996.
- DAUBERT, J.C.; MABO, P.; BERBER, V. *et al.* Atrial tachyarrhythmias associated with high degree inter-atrial conduction block. Prevention by permanent atrial resynchronization. *Eur J C P E*, v.4 (suppl.3), p.35-44; 1994.
- D. CERVELLATI N. P.; PROPATO, M. M *et al.*, Tolerability of atrial fibrillation prevention algorithms. *Proceedings of V International Meeting on Atrial Fibrillation. CEPI – AIM Group*; p.201; 2003.
- DELLA BELLA, P.; CARBUCICCHIO, C; TONDO, C. *et al.* Modulation of atrioventricular conduction by ablation of the "slow" atrioventricular node pathway in patients with drug-refractory atrial fibrillation or flutter. *J Am Coll Cardiol*, v. 25, p. 39-46; 1995.

DE SIMONE, A.; SENATORE, G; VASQUEZ, I. *et al.* Dynamic and dual - site atrial pacing in the prevention of atrial fibrillation – STADIM Study. *Europace*, v. 3 (suppl.), p. A-232; 2002.

DIRETRIZES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL. *Arq Bras Cardiol*, v. 81(suplemento 6), p.1-24; 2003

EVANS, W.; SWANN, P. Lone atrial fibrillation. *Br Heart J*, v.16, p.194; 1954.

ELLENBOGEN, K.A.; STAMBLER, B.S.; ORAV, E.J., *et al.* Clinical characteristics of patients intolerant to VVIR pacing. *Am J Cardiol*, v.86; p.59-63; 2000.

FAREH, S.; VILLEMAIRE, C.; NATTEL, S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*, v. 83, p.2202-2209; 1998.

FELD, G.K.; FLECK, R.P.; FUJIMURA, O. *et al.* Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medical refractory atrial fibrillation. *Circulation*, v. 90, p.2299- 2307; 1994.

FITTS, S.M.; HILL, M.R.; MEHRA, R. *et al.* Design and implementation of the dual site atrial pacing to prevent atrial fibrillation (DAPPAF) clinical trial. DAPPAF Phase 1. Investigators. *J Intervent Card Electrophysiol*, v. 2, p.139-144; 1998.

FOLLAND, E.D.; PARISI, A.F. Noninvasive evaluation of left ventricular function: the ejection fraction. *Compr Ther*, v.5, p.47-54; 1979.

- FU, E.Y.; ELLENBOGEN, K.A. Management of atrial tachyarrhythmias in patients with implantable devices. *Cardiol Clin*, v.18, p.37-53; 2000.
- FUNCK, R.C.; ADAMEC, R.; LURJE, L. *et al.* Atrial overdrive is beneficial in patients with atrial arrhythmias: First results of the PROVE study. *Pacing Clin Electrophysiol*, v. 23, p.1891-1893; 2000.
- GAITA, F.; RICCARDI, R.; CALO, L. *et al.* Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Circulation*, v. 97, p.2136-2145; 1998.
- GARG, A.; FINNERMAN, W.; MOLLERUS, M. *et al.* Right atrial compartmentalization using radiofrequency catheter ablation for management of patients with refractory atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, v.10, p.763-771; 1999.
- GARRIGUE, S.; CAZEAU, S.; RITTER, P.; LAZARUS, A.; GRAS, D.; MUGICA, J. Incidence of atrial arrhythmia in patients with long term dual-chamber pacemakers. Contribution of the Holter function of pacemakers. *Arch Mal Coeur Vaiss*, v.89; p.873-881; 1996.
- GASPO, R.; BOSCH, R.F.; TAJALIC, M.; NATTEL, S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation*, v.96, p.4027-4035; 1997.
- GILLIS, A.M. ; WYSE, D.G.; CONNOLLY, S.J., *et al.* Atrial pacing periablation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, v. 99 ; p. 2553-2558 ; 1999.

- GLASSER, S.P.; CLARK, P.I.; APPLEBAUM, H.J. Occurrence of frequent complex arrhythmias detected by ambulatory monitoring. *Chest*, v. 75, p. 565-568; 1979.
- GOETTE, A.; HONEYCUTT, C; LANGBERG, J.L. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation*, v.94, p.2968-2974; 1996.
- GREER, G.S.; WILKINSON, W.E.; MCCARTHY, E.A. *et al.* Random and nonrandom behavior of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, v.64, p. 339-342; 1989.
- HANDA, N.; SCHAFF, H.V.; MORRIS, J.J.; ANDERSON, B.J.; KOPECKY, S.L.; ENRIQUEZ-SARANO, M. Outcome of valve repair and the Cox Maze procedure for mitral regurgitation and associated atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, v. 118, p. 628-635; 1999.
- HAISSAGUERRE, M; JAIS, P.; SHAH, D.C. *et al.* Right and left atrial radiofrequency catheter ablation therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, v.7, p.1132-1144; 1996.
- HAISSAGUERRE, M; JAIS, P.; SHAH, D.C. *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, v.339, p.659-666; 1998.
- HO, S.Y.; SANCHEZ-QUINTANA, D.; CABRERA, J.A. *et al.* Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, v.10, p.1525-1533; 1999.

- JAIS, P.; HAISSAGUERRE, M.; SHAH, D.C. *et al.* A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*, v. 95, p.572-576; 1997.
- JAYACHANDRAN, J.V. *et al.* Role of the Na⁺/H⁺ exchanger in short-term atrial electrophysiological remodeling. *Circulation*, v.12, p.766-769; 2000.
- JOSHUA, M.C.; MICHAEL, S.K.; MICHAEL, V. O. Implantable Devices for the Treatment of Atrial Fibrillation. *N Eng J Med*, v.346 (n.26), p. 2006; 2002.
- JUNG, W. *et al.*, Impact of atrial fibrillation on quality of life: a prospective, multicenter study. *Pacing Clin Electrophysiol*, v.21, p.981; 1998.
- KANNEL, W.B.; ABBOT, R.D.; SAVAGE, D.D.; MCNAMARA, P.M. *et al.* Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Engl J Med*, v.306, p.1018-1022; 1982.
- KANNEL, W.B.; WOLF, P.A. Epidemiology of atrial fibrillation. In *Atrial Fibrillation: mechanisms and management*. Falk RH and Podrid PJ. Ed Raven Press Ltd New York: p.81-92; 1992.
- KAY, G.N.; ELLENBOGEN, K.A.; GIUDICI, M. *et al.* The ablate and pace trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, v.2, p.121-135; 1998.
- LABOVITZ, A.J.; BRANSFORD, T.L. Evolving role of echocardiography in management of atrial fibrillation. *Am Heart J*, v.141, p.518-527; 2001.

LAI, L.P. *et al.* Down-regulation of L-type calcium channel and sarcoplasmic reticular Ca^{2+} - ATPase mRNA in human atrial fibrillation without significant change in the mRNA of ryanodine receptor, claquestrin and phospholamban. An insight into the mechanism of atrial electrical remodeling. *J Am Coll Cardiol*, v. 33, p.1231-1237; 1999.

LAMAS, G.A.; LEE, K.L.; SWEENEY, M.O. *et al.* Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus node dysfunction. *N Engl J Med*, v.346; p.1854-1862; 2002.

LAMAS, G.A.; ORAV, J.G.; STAMBLER, B.S. *et al.* Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med*, v. 338, p.1097-1104; 1998.

LAU, C.P.; TSE, H.F.; YU, C.M. *et al.* Dual-site right atrial pacing in paroxysmal atrial fibrillation without bradycardia. (NIPP - AF Study). *PACE*, v.22, p. 804; 1999.

LEWIS, T.; DRURY, A.; BULGER, H. Observations upon flutter and fibrillation: the effect of vagal stimulation. *Heart*, v. 8, p.141-149; 1921.

LIN, L.; NATTEL, S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *Am J Physiol*, v. 273, p.H805- H816; 1997.

MABO, P.; PAUL, V.; JUNG, W.; CLÉMENTY, J.; BOUHOUR, A.; DAUBERT, J.C. "Bi-atrial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention. The SYNBIAPACE Study" (Abstract) *Eur Heart J*, v. 20(Suppl.4); 1999.

- MANDAL, L. *et al.* AF Suppression by atrial dynamic overdrive pacing in the ADOPT-ALL trial. *Eur Heart J*, v.22, p.554; 2001
- MANUAL DO UTILIZADOR DO INTEGRITY Afx DR MODELO 5346.
Gerador de impulsos dupla-câmara. © Copyright *St. Jude Medical, Inc.*
p.1-117; 2000.
- McCARTHY, P.M.; GILLINOV, A.M.; CASTLE, L. *et al.* The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic Experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12: 25-29.
- McHORNEY, C. A.; WARE, J.E.; LU, J.F.R.; SHERBOURNE, C.D. The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36). III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*, v.32, p. 40-66; 1994.
- MOE, G.K. Evidence for reentry as a mechanism of cardiac arrhythmias. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, v.72, p.55-81; 1975.
- MORILLO, C.A.; KLEIN, G.L.; JONES, D.L. *et al.* Chronic rapid atrial pacing: structural, functional and electrophysiologic characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*, v.91, p. 1588-1595; 1995.
- MURGATROYD, F.D.; NIETZSCHE, R.; SLADE, A.K. *et al.* A new pacing algorithm for overdrive suppression of atrial fibrillation. Chorus Multicentre Study Group. *Pacing Clin Electrophysiol*, v.17, p.1966-1973; 1994.

- NATHAN, H., ELIAKIM, M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins: An anatomic study of human hearts. *Circulation*, v.34, p.412-422; 1966.
- NATTEL, S.; HADJIS, T.; TALAJIC, M. The treatment of atrial fibrillation. An evaluation of drug therapy, electrical modalities and therapeutic considerations. *Drugs*, v.48, p.345-371; 1994.
- PADELETTI, I.; PÜRERFELLNER, H.; ADLER, S. *et al.* Atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. ASPECT study results. *Pacing Clin Electrophysiol*, v.25, p.687; 2002.
- PAPPONE, C.; ORETO, G.; LAMBERTI, F. *et al.* Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*, v. 100, p.1203-1208; 1999.
- PITCHER, D.; PAPOUCHADO, M.; JAMES, M.A. *et al.* Twenty - four hour ambulatory electrocardiography in patients with chronic atrial fibrillation. *Br Med Jr*, v.292, p.594; 1986.
- PRAKASH, A; DEFAULT, P.; KROL, R.B. *et al.* Regional right and left atrial dual-site activation patterns during single - and dual - site atrial pacing in patients with atrial fibrillation. *Am J. Cardiol*, v.15, p.1197-1204; 1998.
- PRYSTOWSKY, E.; BENSON, D.W.; FUSTER, V. *et al.* Management of patients with atrial fibrillation: a statement for healthcare professionals from the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology American Heart Association. *Circulation*, v.93, p.1262-1277; 1996.

- RAMDAT, M.A.R.; BEUKEMA, W.P.; LUTTIKHUIS, O.H.A. *et al.* Multisite atrial pacing: an option for atrial fibrillation prevention? Preliminary results of the Dutch dual-site right atrial pacing for prevention of atrial fibrillation study. *Am J Cardiol*, v.86, p.K20-K24; 2000.
- RENSMA, P.L.; ALESSIE, M.A.; LAMMERS, W.J.E.P.; BONKE, F.I.M.; SCHALY, M.J. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dog. *Circ Res*, v.62, p.395-410; 1988.
- REUTER, D.; KRIPLEN, M.M.; AYRES, G.M. Mechanisms of atrial fibrillation early recurrences and potential electrophysiological modifications. In: Santini M. (ed.) *Progress in Clinical Pacing*, Futura Media Services, Inc., Armonk, NY, p.25-36; 1998.
- ROSENQVIST, M.; BRANDT, J.; SCÜLLER, H. Long-term pacing in sinus node disease: the effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J*, v.116, p.16-22; 1988.
- ROY, D.; TALAJIC, M.; DORIAN, P. *et al.* Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*, v. 342, p.913-920; 2000.
- SAHN, D.J.; DE MARIA, A.; KISSLO, J.; WEYMAN, A. The Committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantization in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, v.58, p.1072-1083; 1978.

SANTINI, M.; ALEXIDOU, G.; ANSALONE, G. *et al.* Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and mode of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol*, v.65, p.729-735; 1990.

SAKSENA, S.; DELFAULT, P.; PRAKASH, A.; KAUSHIK, R.R.; KROL, R.B. Multisite Electrode Pacing for Prevention of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, v. 9, p.S155-S162; 2000.

SAVALIEVA, I.; PAQUETTE, M.; DORIAN, P.; LÜDERITZ, B.; CAMM, A.J. Quality of life in patients with silent atrial fibrillation. *Heart*, v.85, p.216-217; 2001.

SCHEINMAN, M.M.; HUANG, S. The NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol*, v.23, p.1020-1028; 2000.

SCHERF, D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Exp Biol Med*, v. 64, p.233-239; 1947.

SCHOELS, W.; BECKER, R. Mechanisms of Pacing Interventions in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, v.9, p.S13-S17; 1998.

SENATORE, O.; De SIMONE, A.; STABILE, G.; MININNO, A.; MADDALON, M. STADIM - dynamic atrial pacing and multisite atrial pacing in the prevention of AF. *Europace*, v.2 (Suppl): B38; 2001.

SGARBOSSA, E.B.; PINSKI, S.L.; TROHMAN, R.G. *et al.* Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome. Relevance of clinical characteristics and pacing modalities. *Circulation*, v.88, p.1045-1053; 1993.

- SHAH, D.C.; HAISSAGUERRE, M.; JAIS, P. Catheter ablation of pulmonary vein foci for atrial fibrillation. *Thorac Cardiovasc Surg*, v.47 (suppl.), p.352-356; 1999.
- SHIELY, J. C.; BAYLISS, M.S.; KELLER, S.D. *et al.* SF-36 Health Survey Annotated Bibliography: The First Edition (1988-1995). Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1996.
- SMEETS, J.L.; ALLESSIE, M.A.; LAMMERS, W.J.; BONKE, F.I.; HOLLEN, J. The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium: the role of heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium. *Circ Res*, v. 58, p.96-108; 1986.
- STEWART, A.L.; WARE, J.E. Measuring Functioning and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach. Durham, NC: Duke University Press, 1992.
- SUN, H.; GASPO, R.; LEBLANC, N.; NATTEL, S. The cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation*, v. 98, p.719-727; 1998.
- TIELEMAN, R.G. The Pathophysiology of Maintenance of Atrial Fibrillation. *PACE*, v. 26, p.1569-1571; 2003.
- VAN WAGONER, D.R. *et al.* Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ. Res*, v.85, p.428-36; 1999.
- ZIPES, D.P. Atrial fibrillation: a tachycardia-induced atrial cardiomyopathy? *Circulation*, v.95, p.562-564; 1997.

- ZIPES, D.P.; MIHALICK, M.J.; ROBBINS, G.T. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res*, v.8, p.647-655; 1974.
- WAHR, D. W.; WANG, Y.S.; SCHILLER, N.B. Left ventricular volumes determined by two-dimensional echocardiography in a normal adult population. *J A C C*, v. 1, p.863-868; 1983.
- WANG, Z.; PAGE, P.L.; NATTEL, S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Cir Res*, v.71, p.271-287; 1992.
- WARE, J.E.; KOSINSKI, M.; KELLER, S.K. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA: The Health Institute, 1994.
- WELLENS, H.J.J. *et al.* Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation*, v.98, p.1651-1656; 1998.
- WELLENS, H.J.J.; LAU, C.P.; LUEDERITZ, B. *et al.* Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: role of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation*, v. 94, p.2953-2960; 1997.
- WIJFFELS, M.C.; KIRCHHOF, C.J.; DORLAND, R.; POWER, J.; ALESSIE, M. A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, v. 92, p.1954-1968; 1995.
- WYSE D.G.; WALDO A.L.; DIMARCO, J.P. *et al.* for the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators.

A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation (AFFIRM). *N Engl J Med*, v.347: p.1825-1833; 2002.

WILLIAMSON, B.D.; MAN, C.K.; DAOUD, E. *et al.* Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. *N Engl J Med*, v.331, p.910-917; 1994.

YU, W.C.; CHEN, S.A.; TAI, C.T. *et al.* Effects of different atrial pacing modes on atrial electrophysiology: implicating the mechanism of biatrial pacing in prevention of atrial fibrillation. *Circulation*, v.96, p.2992-2996; 1997.

YU, W.C.; TSAI C.F.; HSICH, M.H. *et al.* Prevention of the initiation of atrial fibrillation: mechanism and efficacy of different atrial pacing modes. *PACE*, v. 23, p.373-379; 2000.

YUE, L.; FENG, J.; GASPO, R.; LI, G.R.; WANG, Z.; NATTEL, S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Cir Res.*, v.81, p.512-525; 1997.