



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 307, DE 29 DE MARÇO DE 2016

Aprova o Protocolo de Uso de marca-passos cardíacos implantáveis e ressincronizadores.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre os marca-passos cardíacos implantáveis e ressincronizadores e diretrizes nacionais para a sua utilização e acompanhamento dos doentes submetidos a esses dispositivos;

Considerando o Relatório Final do Grupo de Trabalho Interinstitucional sobre órteses, próteses e materiais especiais (GTI-OPME), instituído pela Portaria Interministerial Nº 38, de 8 de janeiro de 2015;

Considerando as contribuições dadas à Consulta Pública SCTIE/MS nº 28, de 30 de setembro de 2015, sobre o Protocolo de Uso de Marcapassos Cardíacos e Ressincronizadores, com base na recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e o Registro de Deliberação no 158, de 04 de novembro de 2015, desta Comissão; e

Considerando a avaliação técnica da CONITEC, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Instituto Nacional de Cardiologia (INC/SAS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo de Uso de Marca-passos Cardíacos Implantáveis e Ressincronizadores.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata o caput, que contém as bases técnicas e os critérios de utilização de marca-passos cardíacos implantáveis e ressincronizadores, deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Ficam revogados o Art. 1º e o Anexo I da Portaria Nº 725/SAS/MS, de 6 de dezembro de 1999, publicada no Diário Oficial da União nº 233E, de 7 de dezembro de 1999, Seção 1, página 12, e o Anexo I da Portaria Nº 987/SAS/MS, de 17 de dezembro de 2002, publicada no Diário Oficial da União nº 244, de 18 de dezembro de 2002, Seção 1, pág. 59-63.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO DE USO

MARCA-PASSOS CARDÍACOS IMPLANTÁVEIS E RESSINCRONIZADORES

1- DAS INFORMAÇÕES PRELIMINARES – MARCA-PASSOS CARDÍACOS

O objetivo deste texto consiste na padronização da utilização dos dispositivos somáticos, fornecidos pelo SUS, que tenham como função estabelecer e manter atividade rítmica do coração, baseando-se em estudos de eficácia, segurança e custo-efetividade.

Como existe uma grande variedade de modelos, optou-se, para fins deste Protocolo, pela utilização das codificações revisadas pelo NASPE/BPEG - *North American Society of Pacing and Electrophysiology e British Pacing and Electrophysiology Group* - para marca-passos antibradicardia (1) (Quadro 1). Justifica-se esta escolha pela inclusão, em suas definições, dos dispositivos com frequência adaptativa e daqueles passíveis de programação (posição IV) e estimulação multissítio (posição V).

Para melhor entendimento dos códigos pertinentes aos inúmeros dispositivos, cabe aqui uma pormenorização da sua sintaxe. O código sugerido pela NASPE/BPEG consiste, conforme mostrado na Quadro 1, na combinação que, na prática, pode variar de três a cinco letras. A primeira letra diz respeito ao(s) sítio(s) de estimulação do marca-passo. Pode o estímulo elétrico ocorrer no átrio (A), ventrículo (V) ou em ambas (D). A segunda letra diz o local onde o estímulo elétrico fisiológico - proveniente do paciente - pode ser “sentido” (captado) pelo marca-passo. Novamente, isto pode ocorrer no átrio (A), ventrículo (V) ou em ambas as câmaras (D). Uma vez “sentida” a presença do batimento fisiológico, o marca-passo pode apenas deflagrar um estímulo artificial (T) ou apenas inibi-lo (I). Há ainda a possibilidade de estimular ou inibir a deflagração do estímulo artificial conforme a situação (D).

Os dispositivos com frequência adaptativa, indicados pela presença da quarta letra, implicam que a frequência de estimulação é modulada com base em um sensor interno capaz de detectar a presença do exercício ou a necessidade metabólica. Os sensores mais usualmente utilizados detectam a vibração associada com a atividade física ou detectam a ventilação-minuto.

Na circunstância específica da estimulação multissítio, representada pela presença da quinta letra, tem-se a possibilidade de estimulação atrial e biventricular, com eletrodos posicionados no átrio direito, ventrículo direito e outro estimulando o ventrículo esquerdo através do seio coronário.

Exemplificando: um paciente com marca-passo DDD teria um dispositivo de dupla-câmara com capacidade de estimular artificialmente tanto o átrio direito quanto o ventrículo direito. Pode ainda detectar estímulos fisiológicos tanto no átrio quanto no ventrículo. Com isso, ele deflagraria, ou não, um estímulo artificial, dada ausência ou presença de batimento fisiológico.

Por outro lado, um dispositivo DDDR teria as características acima adicionadas a presença de dispositivo de modulação de frequência.

	POSIÇÃO				
	I	II	III	IV	V
CATEGORIA	CÂMARA	CÂMARA	MODO DE	MODULAÇÃO DE	ESTIMULAÇÃO MULTISSÍTIO

ESTIMULADA	MONITORADA	RESPOSTA	FREQUÊNCIA	
O = Nenhum	O = Nenhum	O = Nenhum	O = Nenhum	O = Nenhum
A = Átrio	A = Átrio	T = Estimula ("triggered")	R = Modulação por frequência ("rate")	A = Átrio
V = Ventrículo	V = Ventrículo	I = Inibe		V = Ventrículo
D = A+V ("Dual")	D = A+V ("Dual")	D = T+I ("Dual")		D = A+V ("Dual")

QUADRO **Erro! Nenhuma sequência foi especificada.** - Código genérico para utilização de marca-passo antibradicardia - *Committee On The Development Of Position Statements (CDPS) Of The North American Society Of Pacing And Electrophysiology (NASPE) E British Pacing And Electrophysiology Group (BPEG)*.

2- DAS INDICAÇÕES DE MARCA-PASSO DEFINITIVO

Mesmo não sendo o motivo primário deste trabalho a discussão das indicações de marca-passo definitivo, permitir-se-á este preâmbulo para melhor compreensão da escolha do tipo de dispositivo em relação à doença abordada. Iniciaremos, então, com os principais distúrbios que motivam a sua colocação.

2.1- DOENÇA DO NÓ SINUSAL

Esta entidade nosológica engloba grande diversidade de condições cujas nomenclaturas, eventualmente, são utilizadas de modo intercambiável. Como exemplo, citam-se a síndrome bradicardia-taquicardia, bradicardia sinusal sintomática, incompetência cronotrópica e síndrome do seio carotídeo doente.

O limiar de indicação de marca-passo é controverso, dado que não há certeza se o dispositivo prolonga a vida desses pacientes. De qualquer forma, considera-se sua colocação quando se tem frequência cardíaca abaixo de 40 batimentos/minuto, mormente durante caminhada, se associada a sintomas clínicos de tonteira ou fadiga. Para tal grupo, acredita-se, segundo consenso de especialistas, que há elevada probabilidade de benefício na qualidade de vida do doente. Todavia, nem sempre é possível estabelecer uma relação de causalidade entre os sintomas, por vezes pouco específicos, e frequência cardíaca.

2.2 - BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR ADQUIRIDO

Em oposição à disfunção do nó sinusal, os bloqueios atrioventriculares adquiridos (BAV) podem necessitar de marca-passo por razões exclusivamente prognósticas, o que dispensaria a presença de sintomas. Apesar do fato de não existirem ensaios clínicos randomizados em pacientes com BAV de segundo grau tipo II e de terceiro grau, existe consenso, baseado em estudos observacionais, de que o tratamento com marca-passo reduz a incidência de síncope e pode reduzir a mortalidade cardiovascular. No caso de BAV de primeiro grau, pode-se, em casos selecionados, indicar quando há sintomas ou quando o bloqueio se dá em nível infra-feixe de His, conforme estudo eletrofisiológico.

A síncope, quando associada a bloqueio bifascicular ou trifascicular crônico, apresenta mortalidade elevada. Nesse caso, indica-se, profilaticamente, o marca-passo (MP) definitivo, mesmo na ausência de relação direta entre a síncope e o bloqueio. A presença de arritmias ventriculares deve, neste contexto, ser excluída, posto que indicariam a colocação de cardioversor desfibrilador implantável (CDI), conforme Protocolo de Uso específico do Ministério da Saúde, aprovado pela Portaria N^o1 SAS/MS, de 02/01/2014, retificada em 16/01/2014.

2.3- PÓS-INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Há consenso de que os pacientes com BAV de segundo grau persistente, juntamente com bloqueio de ramo bilateral ou BAV completo, quer em nível nodal, quer em nível infra-His, seguindo-se a fase aguda de infarto agudo do miocárdio, têm indicação de tratamento com marca-passo, independentemente da presença de sintomas, dada a alta prevalência de síncope e mortalidade cardiovascular elevada. Novamente, a despeito da indicação se basear em estudos observacionais, acredita-se que benefício tangível existe.

2.4- SÍNDROME DO SEIO CAROTÍDEO E SÍNCOPE NEUROCARDIOGÊNICA

O diagnóstico de síncope neurocardiogênica baseia-se na história clínica e reprodução dos sintomas no teste de inclinação (*tilt test*), após a exclusão de doenças cardíacas estruturais. Na presença de síndrome do seio carotídeo, indica-se implante de marca-passo em pacientes com respostas predominante cardioinibitória e mistas à estimulação carotídea, associada à síncope recorrente.

A hipersensibilidade do seio carotídeo é causa pouco prevalente de síncope. A indicação do marca-passo se faz no situação exclusiva da alta probabilidade do componente cardioinibitório como predominante na gênese dos sintomas. Isto geralmente pode ser testado no *tilt teste* ou no estudo eletrofisiológico (EEF).

No caso das síndromes neurogenicamente mediadas (p. ex., síncope vasovagal), a importância do componente vasopressor leva a frequente falha na melhora dos sintomas com a colocação do MP. Mesmo nos casos que se acompanham de bradicardia e assistolia, 25% deles ainda podem ter sintomas por componente vasopressor. Desta forma, o MP é considerado se houver pausa superior a 3 segundos à estimulação carotídea ou se houver resposta cardioinibitória a testes provocativos. Ainda, se, ao EEF, demonstrar-se disfunção sinusal ou do nó AV, indica-se a colocação do MP. O grau de evidência é baixo, mas há consenso entre os especialistas (2-10,25-29).

2.5- CARDIOMIOPATIA E TRANSPLANTADOS

A indicação de implante de marca-passo no grupo de pacientes com cardiomiopatia se interpõe com aquelas referentes às bradiarritmias. Tal regra aplica-se tanto no âmbito da cardiopatia hipertrófica quanto da miocardiopatia dilatada. Diferenciam-se, no entanto, os indivíduos deste segundo grupo, quando se trata de um dispositivo que tenha função de ressincronização. Neste caso específico, deve-se considerar o implante de MP átrio-biventricular nos pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca, refratários à terapêutica plena e que apresentem intervalo QRS prolongado e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) inferior a 35%, conforme conduta abaixo.

3- DA SELEÇÃO DA MODALIDADE DE MARCA-PASSO

Uma vez estabelecida a indicação de implante do marca-passo, urgirá a seleção da modalidade apropriada ao paciente, à doença de base e aos problemas médicos associados. No que tange ao paciente, fatores concernentes ao ritmo de base, resposta inotrópica ao exercício, história social e a qualidade de vida devem ser trazidos à tona no momento da escolha do dispositivo (2).

Se, historicamente, o desenvolvimento de tecnologia que permitiu regular o ritmo cardíaco se deu na segunda metade do século XX, nos idos de 1958, com o implante por Elmqvist e Senning do primeiro marca-passo por toracotomia (3), foi após as décadas de 1980-1990 que se iniciaram os esforços para, por meio da estimulação artificial atrial e ventricular, mimetizar a fisiologia normal da contração cardíaca. Ainda, foi a partir dessa ocasião, com o advento da tecnologia de modulação de frequência, que se iniciaram estudos observacionais visando a ampla utilização dos novos dispositivos. No entanto, uma parcela dos especialistas em marca-passo opunha-se à realização de ensaios clínicos randomizados por não acharem necessário a demonstração de ganho incremental, quer na prevenção de eventos clínicos, quer na melhora na qualidade de vida (4). Ainda, a rápida evolução das tecnologias, progressivamente mais sofisticadas, se deu, de certa forma, dissociada de estudos controlados, o que tornam, pois, as evidências de efeitos relevantes, tanto do ponto de vista clínico quanto da perspectiva de saúde pública, plausíveis, mas pouco precisas.

3.1.- ESTIMULAÇÃO UNICAMERAL VERSUS BICAMERAL

Considerando-se a evolução dos ensaios clínicos, a primeira assertiva que se tem é a superioridade dos dispositivos sequenciais atrioventriculares. Certamente, em oposição ao modo de estimulação unicameral VVI, a presença da sístole atrial sincronizada do modo DDD aumenta o volume sistólico ventricular esquerdo, concomitante à redução da pressão capilar pulmonar e pressão atrial direita, parâmetros fisiológicos desejáveis no tratamento das bradiarritmias (5). Entretanto, não há consenso no que tange à acurácia na determinação do grupo de pacientes que haveriam de obter maior benefício da estimulação bicameral. Postula-se que a heterogeneidade da resposta do débito cardíaco à estimulação atrioventricular sincrônica, em comparação à estimulação ventricular, se deve primariamente à dependência das pressões de enchimento ventricular esquerdo. Pacientes com menores pressões de enchimento parecem tirar maior proveito do modo de estimulação DDD, dado que trabalham no ramo ascendente da curva de Frank-Starling (6). Contemplando-se então os dados fisiológicos positivos, no todo consistentes, no aumento do débito cardíaco, infere-se que a estimulação sequencial poderia reduzir o risco de insuficiência cardíaca, diminuir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida do doente. De fato, o uso disseminado dos marca-passos bicameraiis aliado a alguns ensaios epidemiológicos observacionais tornaram os estudos de sobrevida mera formalidade, na opinião de alguns especialistas, o que não foi compactuado por toda comunidade científica (2,7).

No ano de 1994 foi realizado o primeiro ensaio clínico randomizado, comparando-se dois marca-passos unicameraiis AAI e VVI. Na publicação, com seguimento de 3,3 anos, não houve nenhum benefício em termos de mortalidade (8). Entretanto, um segundo estudo realizado em 1998 demonstra, em longo prazo, melhor classe funcional dos pacientes tratados com estimulação atrial (9). Contrariando impressões de outrora, o estudo *Pacemaker Selection in the Elderly* (PASE), comparando os dispositivos DDDR e VVVIR, não foi capaz de reproduzir nenhum benefício clínico, o que incluiu morte, acidente vascular cerebral (AVC) ou internação por insuficiência cardíaca (IC) (10).

Percebe-se, pelo exposto, uma dicotomia no que se refere aos dados fisiológicos - que claramente apontavam para um benefício tangível com relação ao aumento no débito cardíaco

nos pacientes tratados com dispositivos de estimulação atrial (DDD ou DDI) -, e os ensaios clínicos, que não demonstraram aumento de sobrevida ou redução na incidência de AVC ou internação por IC.

Posteriormente, na tentativa de se dirimirem quaisquer incertezas acerca da possível superioridade da estimulação atrial (ou bicameral) sobre a ventricular, dois grandes estudos, o *Canadian Trial of Physiological Pacing* (CTOPP) e o *Mode Selection Trial in Sinus Node Dysfunction* (MOST) foram respectivamente publicados em 2000 e 2002 (11,12). No primeiro estudo, CTOPP, um total de 2.568 pacientes com bradicardia sintomática foram randomizados a receber dispositivos de estimulação atrial (AAI, AAIR, DDD ou DDDR) ou ventricular (VVI ou VVIR). Dados analisados após seguimento de três e oito anos foram similares, não refletindo impacto na mortalidade cardiovascular ou nos desfechos AVC e internação por IC (11). O segundo estudo, MOST, comparou duas modalidades diferentes de marca-passo, VVVIR e DDDR, em 2.010 pacientes com disfunção de nó sinusal, pelo período médio de 2,7 anos. Não houve diferença no desfecho primário, que englobava mortalidade total e AVC não fatal. Entretanto, viram-se menos hospitalizações por IC no grupo que utilizou marca-passo bicameral (10,3% versus 12,3%, $p = 0,021$) (12).

O real benefício desses dispositivos se vê, em realidade, na redução da prevalência da síndrome de marca-passo e na prevenção da fibrilação atrial em pacientes com doença do nó sinusal. Há de se considerar, então, neste contexto, tal benefício frente ao maior custo e maior probabilidade de complicações, inerentes à colocação de marca-passo bicameral. Em tese, os indivíduos com doença do nó sinusal que tenham, no estudo eletrofisiológico, função do nó AV normal, poderiam receber dispositivo AAI ou AAIR (unicameral). Na prática, pela possibilidade de desenvolvimento de bloqueio atrioventricular com evolução da doença, alguns especialistas indicam a colocação de dispositivos bicamerais (DDD ou DDDR).

3.2- PREVENÇÃO DE FIBRILAÇÃO ATRIAL

Um dado digno de nota, comum a diversos estudos, consiste na redução, em longo prazo, da incidência de fibrilação atrial (FA) nos pacientes com disfunção do nó sinusal em uso de dispositivos de estimulação atrial (AAI, AAIR, DDD ou DDDR). Há muitas teorias acerca do motivo deste achado, mas nenhuma definitiva. De qualquer forma, esta informação deve ser considerada no processo de escolha do dispositivo de estimulação cardíaca, posto que condições como a disfunção do nó sinusal se associam a elevada probabilidade de desenvolvimento de FA (8,10,11,12).

3.3- PREVENÇÃO DE SÍNDROME DE MARCA-PASSO

Outro fator a se considerar na escolha da modalidade do marca-passo é a possibilidade da síndrome de marca-passo. Descrita pela primeira vez em 1969, define-se como um conjunto de sinais e sintomas que podem ocorrer em pacientes após estimulação ventricular (13). Tal síndrome pode ser dividida, para fins didáticos, em três diferentes polos: congestivo, associado à hipotensão e inespecífico. No primeiro caso, o paciente desenvolve sintomas clássicos de IC congestiva. No segundo, síncope e lipotímia, associadas à hipotensão postural dominam o quadro. No polo inespecífico, sintomas como cefaleia, fadiga e mal-estar são as queixas principais. A etiologia da síndrome de marca-passo é complexa e abrange, por um lado, a perda da sincronia atrioventricular - que se demonstra pela presença de ondas "A" em canhão no pulso venoso - e, por outro, uma resposta neuro-humoral, vascular e autonômica desencadeada por reflexo cardioinibitório exacerbado, possivelmente secundária a distensão das câmaras atriais. No estudo norte-americano MOST (12), a síndrome de marca-passo foi a

principal causa de *crossover* - 18,3% dos 996 pacientes do grupo com estimulação ventricular (VVI, VVIR) migraram para o grupo de estimulação bicameral, o que geralmente ocorreu nos primeiros três meses após o implante do marca-passo. Por outro lado, o estudo canadense (CTOPP) (11) e o estudo publicado por Andersen *et al* (8) obtiveram resultados opostos, com taxas de *crossover* de 5% e 1,8% respectivamente. Possivelmente, o fato da randomização nesses dois estudos serem de *hardware*, ou seja, o *crossover* implica obrigatoriamente na troca do dispositivo (o que significa novo procedimento cirúrgico), em oposição ao estudo MOST, em que haveria apenas reprogramação do modo de estimulação, pode, de certa forma, justificar as discrepâncias dos dados. De qualquer modo, infere-se que cerca de um quarto dos pacientes com marca-passo VVI desenvolvem a síndrome de marca-passo o que foi tratado, *a posteriori*, com programação bicameral (17).

3.4- MARCA-PASSO COM MODULAÇÃO DE FREQUÊNCIA

Mais recentemente, os marca-passos com modulação de frequência foram introduzidos como o propósito de tornar mais fisiológica a estimulação cardíaca, tendo em vista o fato de que o incremento na frequência cardíaca é responsável por 75% do incremento do débito cardíaco. Apesar disso, os diversos ensaios clínicos publicados mostraram-se dissonantes com os estudos experimentais em laboratório, em relação à melhora da capacidade funcional, comparando-se os dispositivos DDD e DDDR (14,15). Em contrapartida, o estudo *Rate Modulated Pacing and Quality of Life* (RAMP) sugere que os pacientes que alcançam 60% ou mais da frequência cardíaca predita pela idade após a colocação do DDDR teriam melhor qualidade de vida (2). Pequenos estudos de *crossover*, da mesma forma, ratificam os resultados do RAMP (16). Face às controvérsias e inconsistências, a indicação disseminada dos marca-passos com modulação de frequência não se sustenta. Possivelmente, em algum grupo específico de pacientes, o aumento da frequência cardíaca é contrabalançado com o já descrito fenômeno da perda de sincronia V-V.

A utilização da modulação de frequência e do tipo de marca-passo se baseará, então, no seguinte tripé: (1) nível de esforço exercido pelo paciente em suas atividades; (2) deficiência cronotrópica do nó sinusal comprovada; e (3) bloqueio do nó AV. Primeiramente, demonstra-se a necessidade de ajuste de frequência cardíaca, a exemplo: indivíduo jovem, fisicamente ativo e com deficiência cronotrópica. Se, neste contexto, a função do nó AV encontra-se preservada, utilizar-se-ia o AAIR, mantendo-se a sincronia AV. Se houver disfunção do nó AV, o modo DDDR seria o mais indicado.

Há consenso entre especialistas de que os pacientes com FA permanente e bloqueio AV de alto grau que necessite de suporte cronotrópico se beneficiaria da modulação de frequência, com modo de estimulação VVIR (17), no que diz respeito à redução nos sintomas de falta de ar e cansaço, assim como melhora na qualidade de vida.

As principais indicações dos diferentes tipos de dispositivos foram resumidas nos quadros 2, 3 e 4. A Figura 1 apresenta um algoritmo para escolha do modo de estimulação baseados nos sintomas clínicos e a Figura 2, segundo o distúrbio de ritmo diagnosticado.

	CONFIANÇA DAS EVIDÊNCIAS	GRAU DE RECOMENDAÇÃO	REFERÊNCIAS
--	--------------------------	----------------------	-------------

DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL: Marca-passo indicado quando os sintomas são certamente atribuíveis à bradicardia.	Moderada	Forte - a favor	8-9.
DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL: Marca-passo indicado quando os sintomas são provavelmente atribuíveis à bradicardia.	Baixa	Fraca - a favor	8-9.
DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL: Bradicardia assintomática ou desencadeada por <u>causas reversíveis</u> .	Alta	Forte - Contraindicado	8-9.
BLOQUEIO AV ADQUIRIDO: Marca-passo indicado nos casos de BAV de 2º grau tipo II ou BAV de 3º grau, independente de sintomas.	Baixa	Forte - a favor	2,3,4,17.
BLOQUEIO AV ADQUIRIDO: Marca-passo pode ser considerado nos casos de BAV de 2º grau tipo I ou BAV de 1º grau sintomático ou quando o bloqueio é infra-His no estudo eletrofisiológico ou quando há necessidade de utilização de medicamentos com ação inibitória no nó AV (a exemplo de betabloqueadores).	Baixa	Forte - a favor	2,3,4,7,17.
BLOQUEIO AV ADQUIRIDO: BAV desencadeado por <u>causas reversíveis</u> .	Baixa	Forte - Contraindicado	2,3,4,7,17.
BLOQUEIO AV ALTERNANTE: Marca-passo pode ser considerado nos casos de BAV alternante (BRD – bloqueio de ramo direito alternando com BRE – bloqueio de ramo esquerdo).	Baixa	Forte - a favor	2,3,4,7,17.

QUADRO 2 - Indicações de marca-passo em pacientes com bradicardia persistente.

	CONFIANÇA DAS EVIDÊNCIAS	GRAU DE RECOMENDAÇÃO	REFERÊNCIAS
--	--------------------------	----------------------	-------------

DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL: Marca-passo bicameral, mantendo-se condução AV.	Moderada	Forte - a favor	8-9.
DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL: Marca-passo com modulação de frequência em pacientes jovens e fisicamente ativos com deficiência cronotrópica comprovada.	Baixa	Fraca - a favor	8-9.
BLOQUEIO AV ADQUIRIDO: Marca-passo bicameral deve ser indicado com a finalidade de evitar-se a síndrome de marca-passo e melhorar a qualidade de vida do doente.	Baixa	Forte - a favor	8,11,12,17.
BLOQUEIO AV ADQUIRIDO E FA PERMANENTE: Há indicação do modo de estimulação VVIR.	Baixa	Forte - a favor	8,11,12,17.

QUADRO 3 - Escolha do modo de estimulação conforme a doença ou síndrome tratada.

	CONFIANÇA DAS EVIDÊNCIAS	GRAU DE RECOMENDAÇÃO	REFERÊNCIAS
Marca-passo bicameral indicado para prevenção de FA em pacientes com doença do nó sinusal.	Moderada	Forte - a favor	8,9,17.
Marca-passo bicameral indicado para prevenção de síndrome de marca-passo.	Baixa	Forte - a favor	8,11,12.
Marca-passo bicameral indicado para prevenção de IC - não inclui ressincronização.	Baixa	Fraca - Contraindicada	2,4,5,7,8.
Marca-passo bicameral indicado para aumento de sobrevida.	Moderado	Forte - Contraindicado	2,4,5,7,8.
Marca-passo bicameral indicado para prevenção de AVC.	Moderado	Forte - Contraindicado	2,4,5,7,8.

QUADRO 4 - Resumo das indicações dos dispositivos de estimulação bicameral conforme objetivo fim do procedimento.

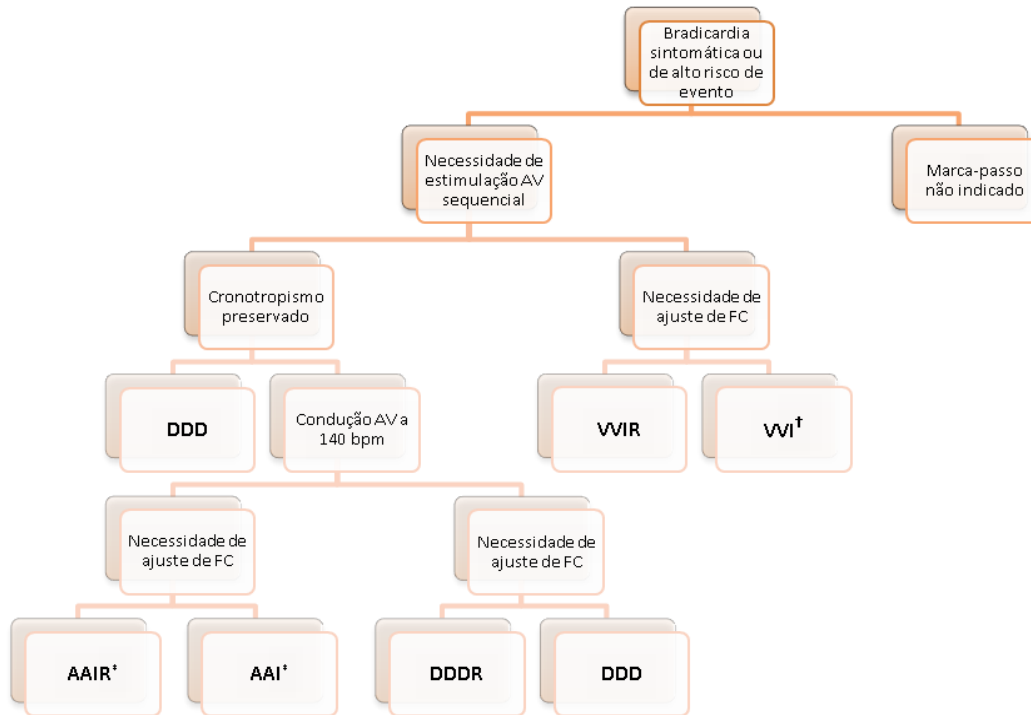


FIGURA Erro! Nenhuma sequência foi especificada. - Algoritmo para seleção de modo de estimulação do marca-passo baseado apenas nos sintomas.

† A forma VVI não tem sido mais utilizada de rotina.

*As formas unicameriais atriais ficariam a critério exclusivo dos eletrofisiologistas. Deve ser considerado que a função normal do nó AV deve ser garantida. Ainda, existem casos de doença de nó sinusal em que acometimento do nó AV pode se desenvolver no futuro, de forma imprevisível.

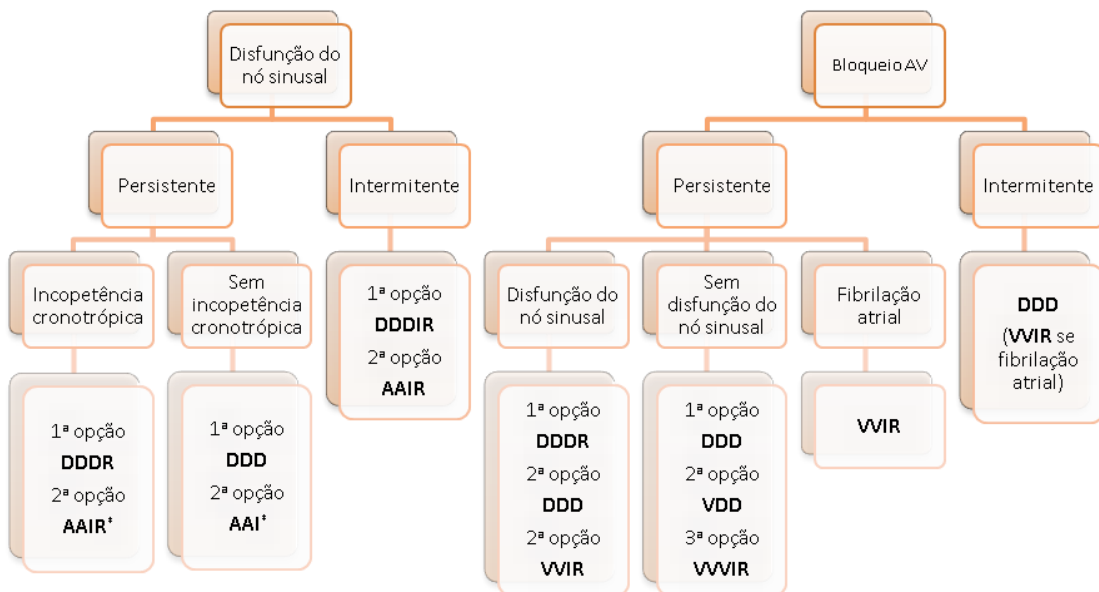


FIGURA 1 - Algoritmo de escolha do tipo de marca-passo conforme o distúrbio.

*As formas unicameriais atriais ficariam a critério exclusivo dos eletrofisiologistas. Deve ser considerado que a função normal do nó AV deve ser garantida. Ainda, existem casos de doença de nó sinusal em que acometimento do nó AV pode se desenvolver no futuro, de forma imprevisível.

4- DA INDICAÇÃO DE RESSINCRONIZAÇÃO

Os estudos da fisiologia apontam para o fato de que a sincronia atrioventricular não é a única e primordial variável quando se tenta substituir artificialmente o batimento cardíaco. Postula-se então que a sequência fisiológica de ativação ventricular, aqui denominada sincronia de ativação ventricular direito-esquerdo (sincronia VD-VE) poderia, teoricamente, ser essencial para manutenção do débito cardíaco normal. Na realidade, a estimulação apical ventricular direita, como é habitualmente feita pelo marca-passo VVI, induz uma contração anômala do coração, dado que o estímulo elétrico se faz, de forma lenta, pelo músculo cardíaco, e não pelos feixes de condução rápida do sistema His-Purkinje. Esta assunção se torna pedra fundamental nos dispositivos de ressincronização utilizados nos pacientes com IC que tenham no eletrocardiograma (ECG) aumento na duração do complexo QRS (despolarização ventricular acima de 150 milissegundos) e FEVE a 35%. De fato, a presença, no ECG de superfície, de alargamento do complexo QRS acima de 120 milissegundos, com ou sem atraso na condução AV, é marcador isolado para possibilidade de assincronia interventricular (VD-VE) e intraventricular (VE-VE) (18). A ativação anormal causada pelos bloqueios de ramo resulta em queda na eficiência cardíaca com diminuição do volume sistólico, aumento nas pressões do átrio esquerdo e capilar pulmonar e disfunção de músculo papilar com regurgitação mitral. A ressincronização cardíaca poderia, em tese, reverter tais alterações, de modo a proporcionar o remodelamento reverso, leia-se diminuição das cavidades cardíacas e melhora da função biventricular. Infelizmente, os mecanismos predominantes do benefício variam muito entre pacientes, o que nos impede de discernir com precisão o grupo que se beneficiaria mais da ressincronização, ou seja, os “respondedores”, do grupo cuja resposta se encontraria aquém daquela desejada (“não respondedores”) (17-19). Como a história repetidamente nos mostra uma grande distância entre constructos teóricos e resultados práticos, apresenta-se, a seguir, o que há de evidências palpáveis.

4.1- PACIENTES EM RITMO SINUSAL

Desde os idos de 2001, os estudos para regulamentação da terapia com o dispositivo com ressincronizador se tornaram frequentes, porém, não menos conflitantes (18,20-24). A heterogeneidade dos grupos no que diz respeito ao perfil das classes funcionais assim como ao perfil dos desfechos estudados limitaram de certa forma uma análise pormenorizada das evidências. Os primeiros ensaios realmente apontavam tendência na direção de aumento na capacidade funcional assim como na redução nas dimensões ventriculares esquerdas, o que seria, *a posteriori*, denominada de remodelamento reverso (21-24). Quando se analisa meta-análise, que compila dados advindos de diversos estudos, tiram-se algumas conclusões. Apesar do que se é dito, o número de pacientes em classe funcional IV de NYHA é pouco representativo, ao menos de forma estatisticamente relevante. Foram, pois, representados por uma classe criada de pacientes denominada “classe IV ambulatorial”, possivelmente uma interseção de pacientes que transitam entre classes III e IV de NYHA (25). Para tanto, neste Protocolo, os pacientes classificados como classe IV ambulatorial serão tratados como indivíduos em classe funcional III. Dito isso, os pacientes que mais obtiveram benefício, segundo talvez por terem sido mais bem representados, foram aqueles em **classe funcional III** de NYHA, com **FEVE a 35%**, com **bloqueio de ramo esquerdo** e duração de **QRS superior a 150 milissegundos**. Os pacientes que se enquadrem neste perfil e que não possuam nenhuma condição que lhes confira expectativa de sobrevida inferior a um ano, a exemplo de neoplasias malignas graves, têm elevada probabilidade de se beneficiar da colocação do ressincronizador, tanto para aumento na sobrevida quanto na melhora na qualidade de vida por aumento na capacidade funcional. Os pacientes em **classe funcional III** que têm no ECG morfologia de **BRE**, porém uma duração de QRS situada entre **120 e 149 milissegundos**, se encontram em uma situação especial. Há consenso entre os

especialistas de que pode haver benefício na instalação do ressincronizador, especialmente na redução dos sintomas e diminuição do número de internações, mas possivelmente não tão marcante, pois que aparentemente existe uma associação direta entre a duração do QRS e a intensidade da resposta a partir de 120 milissegundos (20).

Neste ponto, as maiores controvérsias se colocam nas “regiões fronteiriças”, em que extrapolações estatísticas se fazem comumente e, por vezes, com sofismas deveras convincentes. Os indivíduos em **classe funcional II** de NYHA possuem grande apelo no que tange a evolução quase que inexorável de doença. Nesses casos, advoga-se que, nas circunstâncias de FEVE inferior a 35% e BRE com QRS de duração superior a 150 milissegundos, a colocação do ressincronizador poderia, em tese, estabilizar o desenvolvimento da doença (26). Outro ponto de controvérsia reside nos pacientes em **classe funcional IV**, de NYHA, que foram pouco representados nos estudos (21-24). Na realidade, parte dos benefícios obtidos e descritos foi extrapolada de subgrupos de pacientes denominados de “**grupo IV ambulatorial**”, ou como especificado - “*defined as class IV heart failure with: 1) no active acute coronary syndrome; 2) no inotropes; and 3) on guideline-directed medical therapy*”, o que poderia ser interpretado como um paciente que transita entre classe III e classe IV de NYHA (26). Em suma, ainda não há como indicar, com base nos dados atuais, implante do ressincronizador nos pacientes em classe funcional I e IV de NYHA, independentemente da FEVE ou da duração do QRS. No caso específico dos indivíduos em classe funcional II, existe consenso dos especialistas na indicação do dispositivo, desde que em conjunto com fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 35%, com BRE e duração de QRS superior a 150 milissegundos.

Outro ponto de extenso debate envolve, como já dito, a duração do QRS. A associação entre o benefício e a duração é bem estudada nos pacientes com morfologia de BRE, possivelmente por sua maior prevalência nos estudos (17). Ainda, pacientes com QRS alargado e padrão não BRE são estatisticamente mais graves. Desta forma, a despeito da falta de dados conclusivos, baseando-se em resultados anedóticos, relatos de casos e estudos não controlados indica-se a ressincronização nos pacientes em classe funcional III não BRE com duração de QRS acima de 150 milissegundos e FEVE inferior a 35% (18,19,21,22).

4.2- PACIENTES EM FIBRILAÇÃO ATRIAL

Os pacientes com FA e IC com necessidade de ressincronização acabaram por formar um grupo mal estudado por serem minoria nos ensaios clínicos. Ainda, para que a terapia seja eficiente e eficaz, é imperativa a ablação do nó atrioventricular de modo que 95% dos batimentos cardíacos se façam pelo ressincronizador. A ausência, até o presente momento, de um ensaio clínico específico deste tratamento em caso de IC torna contraindicado o seu uso. O Quadro 5 resume as principais indicações da ressincronização.

INDICAÇÃO	CONFIANÇA DAS EVIDÊNCIAS	GRAU DE RECOMENDAÇÃO	REFERÊNCIAS
BRE COM DURAÇÃO DO QRS \geq 150 MILISSEGUNDOS: Ressincronização é recomendada aos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) crônica e FEVE $<$ 35% que persistem em <u>classe funcional III</u> de NYHA a despeito de terapia farmacológica plena.	Alta	Forte - a favor	17-26.

BRE COM DURAÇÃO DO QRS 120-150 MILISSEGUNDOS: Ressincronização é recomendada aos pacientes com ICC crônica e FEVE \leq 35% que persistem em classe funcional III de NYHA a despeito de terapia farmacológica plena.	Baixa	Forte - a favor	17-26.
NÃO BRE COM DURAÇÃO DO QRS \geq 150 MILISSEGUNDOS: Ressincronização é considerada nos pacientes com ICC crônica e FEVE \leq 35% que persistem em classe funcional III de NYHA a despeito de terapia farmacológica plena.	Fraca	Fraca - a favor	17-26.
NÃO BRE COM DURAÇÃO DO QRS 120-150 MILISSEGUNDOS: Ressincronização é recomendada aos pacientes com ICC crônica e FEVE \leq 35% que persistem em classe funcional III de NYHA a despeito de terapia farmacológica plena.	Fraca	Fraca - contra	17-26.
DURAÇÃO DO QRS < 120 MILISSEGUNDOS: Ressincronização não é recomendada.	Alta	Forte - contra	17-26.
PACIENTES EM CLASSE FUNCIONAL II: Ressincronização indicada em pacientes em classe funcional II de NYHA em uso de terapia farmacológica plena.	Baixa	Fraca - a favor	17-26.
PACIENTES EM CLASSE FUNCIONAL IV: Ressincronização não indicada em pacientes em classe funcional IV de NYHA em uso de terapia farmacológica plena.	Baixa	Fraca - contra	17-26.

QUADRO 5 - Indicação de terapia de ressincronização em pacientes com ritmo sinusal e insuficiência cardíaca.

5- DA INDICAÇÃO DE TERAPIA COMBINADA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA (TRC) E DE CARDIOVERSOR-DEFIBRILADOR IMPLANTÁVEL (CDI) - TRC-D

Forte é o apelo pela colocação de um dispositivo cardioversor-desfibrilador em um paciente com insuficiência cardíaca que tem, primariamente, indicação de terapia de ressincronização, posto que a morte elétrica é, de certa forma, prevalente nessa população. Tal possibilidade tornou-se, na última década, tema de muitas discussões, infelizmente baseadas em ensaios que não foram desenhados para esta finalidade (17,27,28). Uma meta-análise bayesiana que englobou 8.307 pacientes e 1.636 eventos não foi capaz de demonstrar superioridade da TRC associado ao CDI (TRC-D) relativamente a TRC isolada (29) (Quadro 6). Dito isso, tem-se que, atualmente, a indicação da TRC-D se torna terapia de exceção e

engloba indivíduos com critérios claros para ambas as terapias. A principal indicação de implante de CDI inclui a profilaxia secundária de eventos arrítmicos fatais, ou seja, refere-se a pacientes que sobreviveram à morte súbita por fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sustentada (TVS). E se os critérios que justifiquem a TRC se somarem àqueles da indicação do CDI, indica-se, então, a TRC/CDI – terapia combinada. Deve-se ter em mente que, no caso do CDI, os melhores resultados se dão na presença de disfunção ventricular e tratamento cardiovascular pleno – o que deve incluir medicação betabloqueadora e supressão da isquemia, quer por tratamento de revascularização, quer por tratamento clínico. Neste caso, como se pode perceber, a indicação primária é do CDI e a TRC pode ser considerada como adjuvante.

Por outro lado, a profilaxia primária para eventos arrítmicos fatais visa a evitar morte súbita em pacientes selecionados como alto risco para tal evento. Assim, tem-se indivíduos com indicação de TRC que, em tese, se beneficiariam da terapia combinada, não tendo sofrido, por pressuposto, evento arrítmico fatal, posto que se enquadrem em profilaxia primária para eventos arrítmicos fatais.

No que diz respeito à prevenção primária, há muita discussão em torno das evidências para utilização do CDI. Os ensaios clínicos envolveram pacientes com disfunção ventricular (FEVE inferior a 30%-40%), mas as informações acerca da presença de isquemia não eram claras nas análises realizadas.

Desta forma, o nível de evidência para utilização do CDI na prevenção primária de morte súbita em pacientes com doença coronariana é baixo, mesmo na presença de disfunção ventricular. Indica-se CDI, ainda que com baixo nível de evidência, nos casos que apresentem arritmia ventricular frequente e indução de fibrilação ou taquicardia ventricular em estudo eletrofisiológico. No que diz respeito à redução de mortalidade, em se tratando de pacientes com cardiopatia isquêmica, o mais importante é a utilização de medicação betabloqueadora e tratamento pleno da insuficiência cardíaca e, quer com revascularização, quer com tratamento clínico, da isquemia miocárdica.

INDICAÇÃO	CONFIANÇA DAS EVIDÊNCIAS	GRAU DE RECOMENDAÇÃO	REFERÊNCIAS
Pacientes com indicação de ressincronizador que têm história de fibrilação ventricular.	Baixa	Fraca - a favor	29

QUADRO 6 - Indicação de TRC-D.

Na prática, o dispositivo combinado cardioversor desfibrilador implantável-ressincronizador deve ser usado em pacientes que, além da clara indicação de TRC, preencha os critérios de utilização do CDI aprovados pela Portaria N°1/SAS/MS, de 2 de janeiro de 2014, a qual atualiza, em seu anexo, o protocolo de uso do CDI nos estabelecimentos de saúde credenciados no SUS.

6- REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR.

Doentes com indicação de implante de marca-passo cardíaco e ressincronizador devem ser atendidos em Centro de Referência em Alta Complexidade Cardiovascular habilitados pelo Ministério a Saúde, conforme definido na Portaria N° 210/SAS/MS, de 15 de

junho de 2004, e com porte tecnológico suficiente para avaliar e realizar os procedimentos e o acompanhamento dos indivíduos implantados.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento de cardiopatas, eles, a par de toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios, devem também dispor, no próprio Hospital, de laboratório de eletrofisiologia invasiva e serviço de avaliação de programação de marca-passos, ressinchronizadores e cardioversores desfibriladores implantáveis - tudo isso necessário para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos), entre outras. Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a observância deste Protocolo; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da indicação de marca-passos, ressinchronizador e cardioversor e do acompanhamento; compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico; a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Constam da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS os seguintes procedimentos relacionáveis especificamente com marca-passos, ressinchronizadores e cardioversores desfibriladores implantáveis, que guardam compatibilidade com as respectivas OPME (dispositivos), conforme se pode verificar no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> e atualizado mensalmente:

PROCEDIMENTOS

- 03.09.04.001-9 Avaliação de marcapasso
- 04.06.01.056-0 Implante de cardioversor desfibrilador de câmara única transvenoso
- 04.06.01.057-9 Implante de cardioversor desfibrilador (CDI) multi-sítio
- 04.06.01.058-7 Implante de cardioversor desfibrilador de câmara dupla transvenoso
- 04.06.01.059-5 Implante de cardioversor desfibrilador multi-sítio endocavitário c/ reversão para epimiocárdico por toracotomia
- 04.06.01.060-9 Implante de cardioversor-desfibrilador (CDI) multi-sítio transvenoso
- 04.06.01.061-7 Implante de marcapasso cardíaco multi-sítio endocavitário c/ reversão p/ epimiocárdico (por toracotomia)
- 04.06.01.062-5 Implante de marcapasso cardíaco multi-sítio epimiocárdico por implante de marcapasso cardíaco multi-sítio transvenoso
- 04.06.01.063-3 Implante de marca-passos multi-sítio transvenoso
- 04.06.01.064-1 Implante de marcapasso de câmara dupla epimiocárdico
- 04.06.01.065-0 Implante de marca-passos de câmara dupla transvenoso
- 04.06.01.066-8 implante de marcapasso de câmara única epimiocárdico
- 04.06.01.067-6 Implante de marca-passos de câmara única transvenoso
- 04.06.01.068-4 Implante de marcapasso temporário transvenoso
- 04.06.01.085-4 Reposicionamento de eletrodos de cardioversor desfibrilador
- 04.06.01.086-2 Reposicionamento de eletrodos de marcapasso

- 04.06.01.087-0 Reposicionamento de eletrodos de marcapasso multi-sítio
- 04.06.01.103-6 Troca de eletrodos de marcapasso de câmara dupla
- 04.06.01.104-4 Troca de eletrodos de marcapasso de câmara única
- 04.06.01.105-2 Troca de eletrodos de marcapasso em cardio-desfibrilador de câmara dupla transvenoso
- 04.06.01.107-9 Troca de eletrodos de marcapasso no cardio-desfibrilador multi-sítio
- 04.06.01.108-7 Troca de eletrodos de marcapasso no marcapasso multi-sítio
- 04.06.01.112-5 Troca de gerador de marcapasso de câmara dupla
- 04.06.01.113-3 Troca de gerador de marcapasso de câmara única
- 04.06.01.114-1 Troca de gerador de marcapasso multi-sítio
- 04.06.01.115-0 Troca de gerador e de eletrodo de marcapasso de câmara única
- 04.06.01.118-4 Troca de gerador e de eletrodos de marcapasso de câmara dupla
- 04.06.01.119-2 Troca de gerador e de eletrodos no marcapasso multi-sítio

DISPOSITIVOS

- 07.02.04.004-5 Cardioversor-desfibrilador (CDI) com marcapasso multi-sítio
- 07.02.04.005-3 Cardioversor desfibrilador implantável (CDI) - gerador
- 07.02.04.006-1 Cardioversor-desfibrilador implantável (CDI)
- 07.02.04.023-1 Eletrodo de cardioversor desfibrilador
- 07.02.04.026-6 Eletrodo p/ marcapasso temporário endocárdico
- 07.02.04.027-4 Eletrodo p/ marcapasso temporário epicárdico
- 07.02.04.041-0 Marcapasso cardíaco multiprogramável de câmara dupla
- 07.02.04.042-8 Marcapasso cardíaco multiprogramável de câmara única
- 07.02.04.043-6 Marcapasso multi-sítio

Cada hospital deve coletar rotineiramente seus dados e computar os resultados, detectando possíveis nichos suspeitos de resultados piores para análise detalhada de suas causas, pois os dados negativos podem apenas sugerir um pior resultado associado, por exemplo, a um perfil assistencial de pacientes mais graves.

Esses dados devem ficar disponíveis aos gestores do SUS, para efeito de avaliação e auditoria, sempre que solicitados.

7- TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

É obrigatória a informação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso de marca-passo, ressincronizador e cardioversor, o que deverá ser obrigatoriamente formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, quando se tratar de cardioversor desfibrilador implantável.

8- REFERÊNCIAS

- 1- Bernstein, AD et al. THE REVISED NASPE/BPEG GENERIC CODE FOR ANTIBRADYCARDIA, ADAPTIVE-RATE, AND MULTISITE PACING. PACE 2002; 25:260–264.
- 2- Lamas GA, Ellenbogen KA, Hennekens CH, Montanez A. EVIDENCE BASE FOR PACEMAKER MODE SELECTION FROM PHYSIOLOGY TO RANDOMIZED TRIALS. Circulation. 2004;109:443-451.

- 3- Elmqvist R, Senning Å. IMPLANTABLE PACEMAKER FOR THE HEART. In: Smyth CN, ed. *Medical Electronics: Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics*, Paris, 24–27 June 1959. London, UK: Iliffe and Sons; 1960:253–254.
- 4- Ovsyshcher IE, Hayes DL, Furman S. DUAL-CHAMBER PACING IS SUPERIOR TO VENTRICULAR PACING: FACT OR CONTROVERSY? *Circulation*. 1998;97:2368–2370. doi: 10.1161/01.CIR.94.3.578doi: 10.1161/01.CIR.94.3.578.
- 5- Lamas GA. PHYSIOLOGICAL CONSEQUENCES OF NORMAL ATRIOVENTRICULAR CONDUCTION: APPLICABILITY TO MODERN CARDIAC PACING. *J Card Surg*. 1989;4:89–98.
- 6- Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, et al. THE INFLUENCE OF LEFT VENTRICULAR FILLING PRESSURE ON ATRIAL CONTRIBUTION TO CARDIAC OUTPUT. *Am Heart J*. 1979;98:742–751.
- 7- Lamas GA. PACEMAKER MODE SELECTION AND SURVIVAL: A PLEA TO APPLY THE PRINCIPLES OF EVIDENCE BASED MEDICINE TO CARDIAC PACING PRACTICE. *Heart*. 1997;78:218–220.
- 8- Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, et al. PROSPECTIVE RANDOMISED TRIAL OF ATRIAL VERSUS VENTRICULAR PACING IN SICK-SINUS SYNDROME. *Lancet*. 1994; 344:1523–1528.
- 9- Nielsen JC, Andersen HR, Thomilissegundosen PE, et al. HEART FAILURE AND ECHOCARDIOGRAPHIC CHANGES DURING LONG-TERM FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH SICK SINUS SYNDROME RANDOMIZED TO SINGLE-CHAMBER ATRIAL OR VENTRICULAR PACING. *Circulation*. 1998;97:987–995.
- 10- Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, 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*. 1998;338:1097–104.
- 11- Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. EFFECTS OF PHYSIOLOGIC PACING VERSUS VENTRICULAR PACING ON THE RISK OF STROKE AND DEATH DUE TO CARDIOVASCULAR CAUSES. *N Engl J Med*. 2000;342:1385–1391.
- 12- Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. VENTRICULAR PACING OR DUAL CHAMBER PACING FOR SINUS-NODE DYSFUNCTION. *N Engl J Med*. 2002;346:1854–1862.
- 13- Ausubel K, Furman S. THE PACEMAKER SYNDROME. *Ann Intern Med*. 1985;103:420–429.
- 14- Capucci A, Boriani G, Specchia S. EVALUATION OF DDDR VERSUS DDD PACING. *PACING CLIN ELECTROPHYSIOL*. 1992;15:1908–1913.
- 15- Jutzy RV, Florio J, Isaef DM, et al. COMPARATIVE EVALUATION OF RATE MODULATED DUAL CHAMBER AND VVIR PACING. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1990;13:1838–1846.
- 16- Sulke N, Chambers J, Dritsas A, et al. A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND CROSSOVER COMPARISON OF FOUR RATE RESPONSIVE PACING MODES. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:696–706.
- 17- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC GUIDELINES ON CARDIAC PACING AND CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal* (2013) 34, 2281–2329. doi:10.1093/eurheartj/eh150.
- 18- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. CARDIAC RESYNCHRONIZATION IN CHRONIC HEART FAILURE. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
- 19- Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M et al. EFFECTIVENESS OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY BY QRS MORPHOLOGY IN THE MULTICENTER AUTOMATIC DEFIBRILLATOR IMPLANTATION TRIAL-CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061–1072.
- 20- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeiffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W.

CARDIAC-RESYNCHRONIZATION THERAPY FOR THE PREVENTION OF HEART-FAILURE EVENTS. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.

21- Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Bocker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E. CLINICAL EFFICACY OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY USING LEFT VENTRICULAR PACING IN HEART FAILURE PATIENTS STRATIFIED BY SEVERITY OF VENTRICULAR CONDUCTION DELAY. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2109–2116.

22- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. EFFECTS OF MULTISITE BIVENTRICULAR PACING IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND INTRAVENTRICULAR CONDUCTION DELAY. *N Engl J Med* 2001;344:873–880.

23- Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH INTRAVENTRICULAR CONDUCTION DELAY AND MALIGNANT VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454–1459.

24- Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. COMBINED CARDIAC RESYNCHRONIZATION AND IMPLANTABLE CARDIOVERSION DEFIBRILLATION IN ADVANCED CHRONIC HEART FAILURE: THE MIRACLE ICD TRIAL. *JAMA* 2003;289:2685–2694.

25- Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. META-ANALYSIS: CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY FOR PATIENTS WITH LESS SYMPTOMATIC HEART FAILURE. *Ann Intern Med* 2011;154:401–412.

26- Andrea M Russo, Raymond F. Stainback, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013. APPROPRIATE USE CRITERIA FOR IMPLANTABLE CARDIOVERTER- DEFIBRILLATORS AND CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY A REPORT OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION APPROPRIATE USE CRITERIA TASK FORCE, HEART RHYTHM SOCIETY, AMERICAN HEART ASSOCIATION, AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY, HEART FAILURE SOCIETY OF AMERICA, SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR ANGIOGRAPHY AND INTERVENTIONS, SOCIETY OF CARDIOVASCULAR COMPUTED TOMOGRAPHY, AND SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE ENDORSED BY THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 61, No. 12, 2013 Published by Elsevier Inc. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.017>).

27- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. CARDIAC-RESYNCHRONIZATION THERAPY WITH OR WITHOUT AN IMPLANTABLE DEFIBRILLATOR IN ADVANCED CHRONIC HEART FAILURE. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.

28- Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. META-ANALYSIS OF THE IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR SECONDARY PREVENTION TRIALS. *European Heart Journal* (2000) 21, 2071–2078. doi.10.1053/euhj.2000.2476.

29- Lam SK, Owen A. COMBINED RESYNCHRONISATION AND IMPLANTABLE THERAPY IN LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION: BAYESIAN NETWORK META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. *BMJ* 2007;335:925.