

Eficácia, Segurança e Desempenho da Estimulação Ventricular Esquerda versus Direita em Pacientes com Bradiarritmias: Ensaio Clínico Randomizado

Efficacy, Safety, and Performance of Isolated Left vs. Right Ventricular Pacing in Patients with Bradyarrhythmias: A Randomized Controlled Trial

Elizabeth Sartori Crevelari, Katia Regina da Silva,[ⓑ] Caio Marcos de Moraes Albertini, Marcelo Luiz Campos Vieira, Martino Martinelli Filho, Roberto Costa

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Considerando-se os potenciais efeitos deletérios da estimulação do ventrículo direito (VD), a hipótese desse estudo é que a estimulação unifocal ventricular esquerda pelo seio coronário é segura e pode proporcionar melhores benefícios clínicos e ecocardiográficos aos pacientes com bradiarritmias que apresentam função ventricular normal, necessitando apenas da correção da frequência cardíaca.

Objetivos: Avaliar a segurança, a eficácia e os efeitos da estimulação do ventrículo esquerdo (VE), utilizando um cabo-eletrodo com fixação ativa, em comparação à estimulação do VD.

Métodos: Estudo clínico, randomizado, simples-cego em pacientes adultos com indicação de marca-passo (MP) devido a bradiarritmias e função ventricular sistólica $\geq 0,40$. A randomização aleatória (VD vs VE) ocorreu antes do procedimento. Os desfechos primários do estudo foram: o sucesso, a segurança e a eficácia do procedimento proposto. Os desfechos secundários foram: a evolução clínica e alterações ecocardiográficas. Empregou-se os testes Qui-quadrado, Exato de Fisher e *t* de Student, com nível de significância de 5%.

Resultados: De junho de 2012 a janeiro de 2014 foram incluídos 91 pacientes, sendo 36 no grupo VD e 55 no grupo VE. As características basais dos pacientes dos dois grupos foram similares. O implante de MP foi realizado com sucesso e sem nenhuma intercorrência em todos os pacientes do grupo VD. Dos 55 pacientes inicialmente alocados para o grupo VE, o implante do cabo-eletrodo em veias coronárias não foi possível em 20 (36,4%) pacientes. Dentre os 35 pacientes que permaneceram com o cabo-eletrodo no VE, a estimulação frênica foi a complicação mais frequente e foi detectada em 9 (25,7%) pacientes. Na fase de seguimento clínico, não houve hospitalizações por insuficiência cardíaca. Reduções superiores a 10% na fração de ejeção do VE foram observadas em 23,5% dos pacientes do grupo VD e em 20,6% dos pacientes do grupo VE ($p = 0,767$). A análise feita pelo Doppler tecidual mostrou que 91,2% dos indivíduos do grupo VD e 68,8% dos do grupo VE apresentaram dissincronia interventricular ($p = 0,022$).

Conclusões: A taxa de sucesso do implante no VE foi baixa e a segurança do procedimento foi influenciada, principalmente, pela alta taxa de estimulação frênica no pós-operatório. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP0-0)

Palavras-chave: Estimulação Cardíaca Artificial; Bradicardia; Arritmias Cardíacas; Marca-Passo Artificial; Remodelamento ventricular.

Abstract

Background: Considering the potential deleterious effects of right ventricular (RV) pacing, the hypothesis of this study is that isolated left ventricular (LV) pacing through the coronary sinus is safe and may provide better clinical and echocardiographic benefits to patients with bradyarrhythmias and normal ventricular function requiring heart rate correction alone.

Objective: To assess the safety, efficacy, and effects of LV pacing using an active-fixation coronary sinus lead in comparison with RV pacing, in patients eligible for conventional pacemaker (PM) implantation.

Methods: Randomized, controlled, and single-blinded clinical trial in adult patients submitted to PM implantation due to bradyarrhythmias and systolic ventricular function ≥ 0.40 . Randomization (RV vs. LV) occurred before PM implantation. The main results of the study were procedural success, safety, and efficacy. Secondary results were clinical and echocardiographic changes. Chi-squared test, Fisher's exact test and Student's *t*-test were used, considering a significance level of 5%.

Results: From June 2012 to January 2014, 91 patients were included, 36 in the RV Group and 55 in the LV Group. Baseline characteristics of patients in both groups were similar. PM implantation was performed successfully and without any complications in all patients in the RV group. Of the 55 patients initially allocated into the LV group, active-fixation coronary sinus lead implantation was not possible in 20 (36.4%) patients. The most frequent complication was phrenic nerve stimulation, detected in 9 (25.7%) patients in the LV group. During the follow-up period, there were no hospitalizations due to heart failure. Reductions of more than 10% in left ventricular ejection fraction were observed in 23.5% of patients in the RV group and 20.6% of those in the LV group ($p = 0.767$). Tissue Doppler analysis showed that 91.2% of subjects in the RV group and 68.8% of those in the LV group had interventricular dyssynchrony ($p = 0.022$).

Conclusion: The procedural success rate of LV implant was low, and the safety of the procedure was influenced mainly by the high rate of phrenic nerve stimulation in the postoperative period. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP0-0)

Keywords: Cardiac Pacing, Artificial; Bradycardia; Arrhythmias, Cardiac; Pacemaker, Artificial; Ventricular remodeling.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Roberto Costa •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: rcosta@incor.usp.br

Artigo recebido em 11/05/2018, revisado em 03/08/2018, aceito em 05/09/2018

Introdução

A estimulação cardíaca artificial é a única alternativa para o tratamento dos bloqueios atrioventriculares adquiridos.¹⁻³ Os marca-passos (MPs) convencionais, que estimulam o ventrículo direito (VD), na forma unicameral ou atrioventricular, têm sido os dispositivos mais utilizados para o tratamento destas bradiarritmias.¹⁻⁴ Por sua comprovada efetividade na redução dos sintomas, decorrentes do baixo fluxo cerebral e sistêmico, assim como pelo aumento da taxa de sobrevivência, essa indicação clínica representa 55,1% e 83,4% de todos os implantes realizados, nos Estados Unidos da América e no Brasil, respectivamente.^{5,6}

Entretanto os efeitos deletérios da estimulação ventricular direita crônica têm sido descritos, tais como: mecanismos pró-arrítmicos, dissincronia eletromecânica intra ou interventricular, remodelamento ventricular, podendo chegar à insuficiência cardíaca refratária ao tratamento medicamentoso.⁷⁻¹⁴ A reversão desses eventos tem sido reportada pela mudança do modo de estimulação, da baseada no VD para a biventricular.¹⁵⁻²⁰

A estimulação ventricular esquerda isolada sincronizada aos batimentos atriais, tem sido utilizada para a correção da dissincronia cardíaca em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave e bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His, com resultados semelhantes aos obtidos pela estimulação atriobiventricular.²¹⁻²⁵ Não existem, entretanto, até o momento, evidências de que o uso da estimulação ventricular esquerda isolada, em comparação à estimulação ventricular direita, possa reduzir a taxa de remodelamento ventricular em pacientes com bloqueios atrioventriculares adquiridos, independentemente da presença ou ausência de disfunção ventricular esquerda prévia.

A despeito de possíveis benefícios clínico-funcionais que possam ser esperados pelo uso da estimulação ventricular esquerda quando comparada à direita, existem outros fatores que podem influir nessa comparação, em especial os relacionados à técnica operatória e suas complicações. Nesse sentido, a técnica de implante de MPs com estimulação no endocárdio do VD está bem estabelecida e seus resultados e complicações já são conhecidos de longa data. Por outro lado, o implante no ventrículo esquerdo (VE), por acesso epicárdico ou transvenoso, apresenta especificidades tanto no que tange à técnica anestésica, quanto às habilidades necessárias para sua realização, por toracotomia ou pelo cateterismo do seio coronário.²⁶⁻³² Dentre estes aspectos, a viabilidade do uso das veias tributárias do seio coronário em indivíduos com o coração normal ou pouco aumentado ainda é desconhecida, não obstante à grande experiência já obtida com essa via de acesso em pacientes com cardiomegalia e aumento acentuado da cavidade ventricular esquerda.

Diante da preocupação com os efeitos deletérios da estimulação crônica ventricular direita, a hipótese do presente estudo é a de que o uso de um cabo-eletrodo de fixação ativa permitirá a estimulação ventricular esquerda isolada segura para os pacientes portadores de bloqueios atrioventriculares que apresentam indicação de implante de MP convencional.

Objetivos

A finalidade do presente estudo foi avaliar a segurança, a eficácia e os efeitos da estimulação ventricular esquerda, utilizando o cabo-eletrodo com fixação ativa (*Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW*),³³ em comparação à estimulação ventricular direita em pacientes com indicação de MP convencional e função ventricular esquerda normal ou discretamente alterada, visando determinar:

- A taxa de sucesso de implante dos cabos-eletrodos.
- A segurança e a eficácia da estimulação ventricular esquerda.
- A sincronia cardíaca e a ocorrência de remodelamento e de disfunção ventricular esquerda.

Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo clínico randomizado controlado que comparou o uso da estimulação ventricular direita (Grupo VD) em relação à estimulação ventricular esquerda unifocal (Grupo VE) em pacientes com bradiarritmias.

Esse estudo foi realizado em um hospital cardiológico de alta complexidade, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O estudo foi registrado no *ClinicalTrials.gov*.

População do estudo

Foram considerados elegíveis para o estudo, indivíduos adultos com as seguintes características: (1) Indicação de implante inicial de MP convencional definitivo pela técnica transvenosa; (2) Função ventricular sistólica $\geq 0,40$; (3) Concordância em participar do estudo, com assinatura do TCLE.

Não foram incluídos no estudo os indivíduos que apresentavam ao menos uma das seguintes situações: (1) Impedimento do acesso venoso pelas tributárias da veia cava superior por: defeitos intracardíacos não corrigidos, Ausência acesso venoso, prótese valvar tricúspide ou necessidade de radioterapia no tórax; (2) Idade > 85 anos; (3) Gestação em curso; (4) Contraindicação para o uso de contraste iodado durante o procedimento cirúrgico (creatinina sérica $\geq 3,0$ mg/dL).

Os pacientes foram selecionados de forma consecutiva dentre os que tinham indicação de implante de MP convencional. Após a indicação do tratamento cirúrgico, os indivíduos que preencheram os critérios de elegibilidade, foram submetidos a avaliação pré-operatória, constituída por levantamento do histórico, avaliação clínica, laboratorial e ecocardiográfica. (Figura 1)

Composição dos grupos estudados

Antes do procedimento cirúrgico, os pacientes foram alocados em dois grupos, por intermédio de uma lista com distribuição aleatória gerada por computador: (1) Grupo VD: composto pelos pacientes submetidos a implante de cabo-eletrodo no VD; (2) Grupo VE: composto pelos pacientes submetidos a implante de cabo-eletrodo no VE.

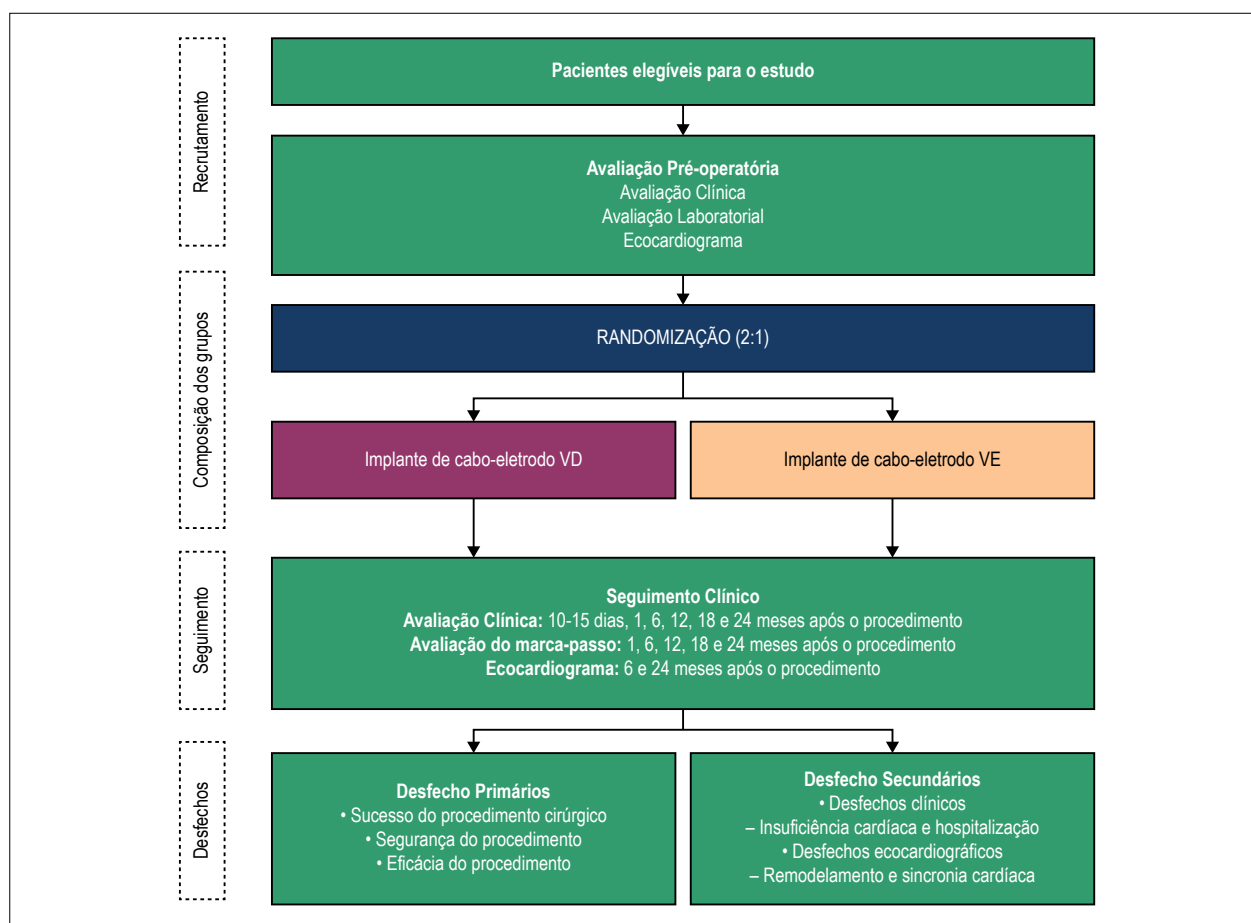


Figura 1 – Diagrama mostrando as principais fases do estudo. VD: ventrículo direito, VE: ventrículo esquerdo.

A lista de distribuição aleatória foi gerada por computador por meio do programa *Statistical Analysis System (SAS)*, em proporção 2:1 para o implante no VE. Para garantir um equilíbrio na distribuição dos pacientes, optou-se pela randomização em blocos, sendo gerada uma lista com blocos de 10 para alocação dos pacientes nos dois grupos do estudo.

A alocação foi realizada por meio de envelopes opacos, selados e numerados sequencialmente. O momento da alocação do paciente sempre ocorreu na véspera do procedimento cirúrgico, após adequada avaliação dos critérios de elegibilidade para o estudo. O processo de montagem dos envelopes e a lacração foi realizado por pessoa independente, não envolvida em nenhuma das etapas do estudo.

O cegamento de todos os pacientes e do pesquisador responsável pela avaliação dos desfechos do estudo foi garantido ao longo de todas as fases do estudo. Por tratar-se de um protocolo com intervenção cirúrgica, não foi possível manter o cegamento da equipe cirúrgica e da equipe responsável pelas avaliações eletrônicas do MP.

Intervenções do estudo

As duas principais intervenções realizadas durante este estudo foram o implante de MP convencional ventricular direito (Grupo VD) ou esquerdo (Grupo VE). O procedimento

cirúrgico para implante do MP foi realizado sempre pela via transvenosa segundo as rotinas habituais da nossa Instituição.

Nos pacientes alocados no Grupo VD, o cabo-eletrodo *Medtronic CapSureFix Novus® 5076-58* foi implantado, preferencialmente, na porção intermediária do septo interventricular, sempre sob visão indireta pela fluoroscopia. Na impossibilidade de se obter boa fixação ou boas condições de estimulação ou de sensibilidade na posição intermediária, o cabo-eletrodo ventricular foi implantado no septo apical ou no de saída.

Nos pacientes alocados para o Grupo VE, com o auxílio da fluoroscopia, o cateter deflectível explorador *Medtronic 6228 CTH* foi introduzido no seio coronário, servindo de guia para a introdução do cateter-guia deflectível *Medtronic Attain 6227 DEF*. Com este último introduzido no seio coronário, foi realizada a flebografia do seio coronário em posição oblíqua anterior esquerda a 30 graus, com o auxílio do cateter-balão *Medtronic Attain 6215* e contraste iodado não iônico (*Iodixanol*, *Visipaque™*). Uma vez definida a anatomia radiológica do seio coronário e de suas veias tributárias, o cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Model 4195 OTW* unipolar foi introduzido em uma das veias da parede lateral ou pósterolateral (Figura 2). No caso de impossibilidade de se utilizar as veias das paredes lateral ou pósterolateral por condições inadequadas de

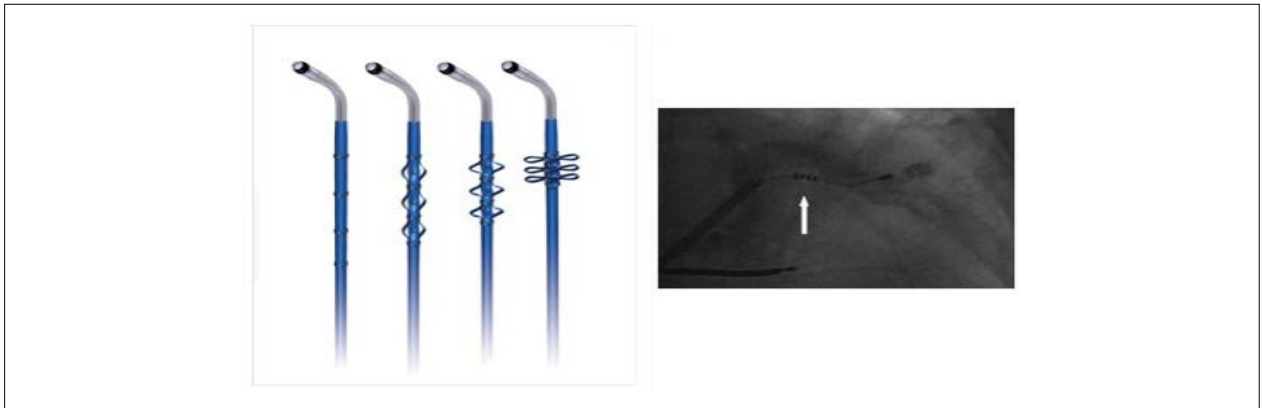


Figura 2 – Aspecto do cabo-eletrodo de fixação ativa (Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW).

estimulação ou de sensibilidade, por estimulação frênica ou por falta de estabilidade do cabo-eletrodo, foi utilizada a veia diagonal, não tendo sido permitido o posicionamento nos sulcos interventriculares anterior ou posterior.

Exclusão dos pacientes em que o implante pelo seio coronário não era viável

Foram excluídos do estudo todos os pacientes alocados no Grupo VE nos quais não foi possível o implante do cabo-eletrodo em veias coronárias. Após a definição, pela equipe cirúrgica, de que o implante no VE não era possível, o cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW* foi retirado e um novo cabo-eletrodo *Medtronic CapSureFix Novus® 5076-58* foi implantado no VD. Ao final do procedimento, o paciente foi excluído do estudo.

Desfechos do estudo

Os desfechos primários do estudo incluíram: (1) Sucesso do procedimento proposto, definido pela cateterização do seio coronário com implante do eletrodo na parede posterior ou lateral do VE; (2) Segurança do procedimento, definida pela ausência de complicações cirúrgicas no período do estudo (24 meses); (3) Eficácia do procedimento, definida pela manutenção de limiares crônicos de estimulação < 2,5 V com 0,4 ms no período do estudo (24 meses).

Os desfechos secundários foram a evolução clínica e alterações ecocardiográficas, tais como: (1) Alteração da função ventricular esquerda, definida pela redução de pelo menos 10% da fração de ejeção no exame realizado ao término do estudo; (2) Remodelamento positivo do VE, definido pelo aumento de 15% no diâmetro sistólico dessa câmara cardíaca (3) Dissincronia ventricular, definida pela presença de atraso eletromecânico intra ou interventricular no exame realizado ao término do estudo.

Cálculo amostral

O cálculo do tamanho amostral do estudo baseou-se na taxa de ocorrência média dos desfechos primários de acordo com a descrição da literatura, considerando-se erro alfa de 5% e poder estatístico de 80%. Em relação aos desfechos operatórios, encontramos taxas de sucesso, eficácia e segurança de 99% e

91% dos pacientes submetidos a implante de cabo-eletrodo no VD e no VE, respectivamente.^{1,2,28} O número amostral necessário para encontrarmos a equivalência entre as duas técnicas operatórias foi estimado em 188 pacientes no Grupo VE e 94 no Grupo VD, totalizando 282 casos.

Coleta eletrônica e gerenciamento dos dados

Dados demográficos, clínicos, cirúrgicos e ecocardiográficos foram coletados e armazenados em banco de dados eletrônico desenvolvido no sistema REDCap (*Research Electronic Data Capture*)^{34,35} que se encontra hospedado no servidor da nossa instituição.

Análise estatística

Os dados cadastrados no sistema REDCap foram exportados em formato de planilhas Excel (Microsoft Excel) e analisados pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0.

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas calculou-se frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de médias de dois grupos foi utilizado o teste *t* de Student não pareado. Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, a variável foi avaliada através da transformação logarítmica. Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher. Para a comparação dos grupos ao longo das avaliações foi utilizada a Análise de Variância com medidas repetidas.

A análise dos dados foi realizada segundo o princípio de “intenção de tratar”. O nível de significância adotado nos testes estatísticos foi de 5%.

Resultados

Participantes

No período compreendido entre junho de 2012 e janeiro de 2014, 417 pacientes receberam indicação para implante de MP

convencional por bradiarritmias, sendo, portanto, potenciais candidatos a participar do estudo. Destes, 91 pacientes foram incluídos no estudo (Figura 3).

A inclusão de pacientes foi interrompida precocemente por decisão consensual do comitê de monitoramento do estudo em função de problemas relacionados com a segurança do uso do cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW*. Após essa decisão, não foram incluídos outros participantes. Por outro lado, o seguimento clínico foi mantido até que o último paciente, que foi incluído em janeiro de 2014, tivesse completado 24 meses de acompanhamento pós-operatório. A interrupção precoce do estudo ocorreu pela dificuldade de se obter condições adequadas de estimulação ventricular esquerda com a técnica operatória definida no protocolo de pesquisa, em parte da população estudada.

Características demográficas e clínicas basais

A população incluída nesta análise foi composta pelos 71 indivíduos que participaram de todas as fases do estudo. Houve discreto predomínio de indivíduos do sexo feminino (52,1%), assim como dos declarados da raça branca (69,0%). No momento da inclusão, a idade média foi de $66,5 \pm 11,2$ anos, variando de 24 a 85 anos.

As características demográficas e clínicas foram similares nos dois grupos, exceto pela presença de Doença de Chagas, que foi mais frequente no Grupo VE (Tabela 1).

Características operatórias

MPs atrioventriculares foram implantados em 95,8% dos indivíduos estudados. A indicação da estimulação ventricular de câmara única em 3 (4,2%) pacientes foi consequência de serem portadores de fibrilação atrial permanente. Detalhes dos procedimentos cirúrgicos realizados nos pacientes dos Grupos VD e VE encontram-se descritos na Tabela 2.

A comparação dos dados, relacionados às operações realizadas para implante dos dispositivos utilizados no estudo, mostram diferenças significativas entre os grupos. O tempo para implante do cabo-eletrodo ventricular esquerdo foi maior do que o tempo gasto para o implante do cabo de VD, em média, 32,4 minutos a mais. A duração total do procedimento, entretanto, foi ainda maior, em média, 36,3 minutos a mais nos pacientes do Grupo VE.

A via de acesso utilizada para introdução dos cabos-eletrodos também diferiu significativamente entre os dois grupos, sendo mais frequente o uso da dissecação da veia cefálica, isoladamente ou em associação com uma punção na veia subclávia, em pacientes alocados para o Grupo VE. A análise

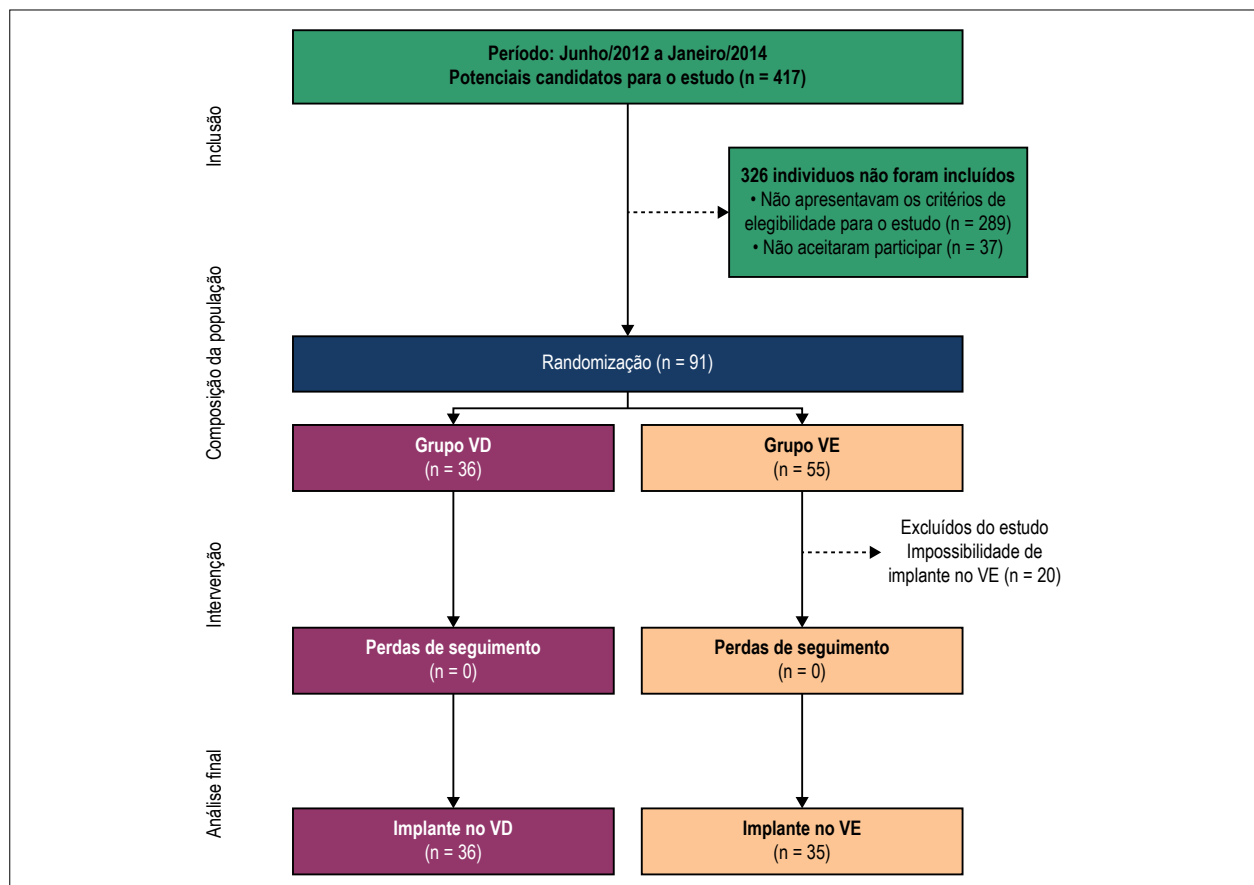


Figura 3 – Composição da população estudada. VD: ventrículo direito, VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos participantes da pesquisa

Características	Todos (n= 71)	Grupo VE (n= 35)	Grupo VD (n= 36)	p
Gênero feminino, n (%)	37 (52,1)	19 (54,3)	18 (50,0)	0,717 ⁽¹⁾
Idade (anos), média ± DP	66,5 ± 11,2	68,4 ± 9,2	64,8 ± 12,8	0,179 ⁽²⁾
Raça branca, n (%)	49 (69,0)	24 (68,6)	25 (69,4)	0,936 ⁽¹⁾
Classe Funcional (NYHA), n (%)				
I	22 (31,0)	12 (34,3)	10 (27,8)	
II	33 (46,5)	15 (42,9)	18 (50,0)	0,544 ⁽¹⁾
III	14 (19,7)	8 (22,9)	6 (16,7)	
IV	2 (2,8)	-	2 (5,6)	
Doença cardíaca estrutural, n (%)				
Nenhuma	52 (73,2)	25 (71,4)	27 (75,0)	
Doença de Chagásica	12 (16,9)	9 (25,7)	3 (8,3)	0,063 ⁽³⁾
Cardiopatía isquêmica	6 (8,5)	1 (2,9)	5 (13,9)	
Cardiopatía hipertrófica	1 (1,4)	-	1 (2,8)	
Comorbidades associadas				
Nenhuma	2 (2,8)	1 (2,9)	1 (2,8)	1,000 ⁽³⁾
Hipertensão arterial sistêmica	59 (83,1)	28 (80,0)	31 (86,2)	0,492 ⁽¹⁾
Doença de Chagas	8 (11,3)	5 (14,3)	3 (8,3)	0,710 ⁽³⁾
Diabetes	19 (26,8)	10 (28,6)	9 (25,0)	0,734 ⁽¹⁾
Dislipidemia	23 (32,4)	10 (28,6)	13 (36,1)	0,497 ⁽¹⁾
Medicamentos de ação cardiovascular, n (%)				
Não utilizados	4 (5,6)	2 (5,7)	2 (5,6)	1,000 ⁽³⁾
IECA/BRA	52 (73,2)	28 (80,0)	24 (66,7)	0,204 ⁽¹⁾
Diuréticos	29 (40,8)	12 (34,3)	17 (47,2)	0,267 ⁽¹⁾
Betabloqueador	8 (11,3)	6 (17,1)	2 (8,3)	0,151 ⁽³⁾
Duração do QRS antes do implante > 120 ms, n (%)	53 (74,6)	26 (74,3)	27 (75,0)	0,944 ⁽¹⁾
Fração de ejeção do VE, média ± DP	59,9 ± 6,8	61,1 ± 4,4	58,1 ± 8,4	0,069 ⁽²⁾
Volume sistólico final VE, média ± DP	42,1 ± 16,1	39,5 ± 15,4	44,8 ± 16,5	0,168 ⁽²⁾
Volume diastólico final VE, média ± DP	100,7 ± 24,7	97,1 ± 27,2	104,3 ± 21,7	0,223 ⁽²⁾
BNP, média ± DP	83,2 ± 111,8	72,3 ± 77,6	93,8 ± 137,6	0,482 ⁽²⁾
TNF alfa, média ± DP	50,7 ± 186,6	74,9 ± 265,1	27,2 ± 13,5	0,388 ⁽²⁾
IL6, média ± DP	11,3 ± 16,0	9,1 ± 12,4	13,4 ± 18,8	0,092 ⁽²⁾

BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; DP: desvio padrão; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; NYHA: New York Heart Association; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito. (1) Teste qui-quadrado. (2) Teste t de Student não pareado. (3) Teste exato de Fisher

da Tabela 2 mostra que duas punções da veia subclávia foi a técnica preferida para os pacientes do Grupo VD ($p = 0,002$).

Desfechos primários do estudo

Sucesso do procedimento cirúrgico proposto

O implante de MP foi realizado com sucesso e sem nenhuma intercorrência em todos os pacientes do Grupo VD. No Grupo VE, entretanto, dos 55 pacientes inicialmente alocados, o implante do cabo-eletrodo em veias coronárias não foi possível em 20 (36,4%) pacientes.

A causa mais frequente de insucesso do implante do cabo-eletrodo ventricular esquerdo foi a estimulação

indesejada do nervo frênico, nas regiões passíveis à estimulação da parede livre do VE. Este problema ocorreu em 12 pacientes, o que representou 60% das causas de insucesso para o implante em VE. Dificuldade para a canulação do seio coronário ($n = 3$), impossibilidade de acessar as veias coronárias ($n = 5$), e posicionamento considerado instável ($n = 2$) impediram o uso da estimulação ventricular esquerda nos demais casos de falha do uso do seio coronário.

Segurança do procedimento cirúrgico

Complicações pós-operatórias foram detectadas apenas no Grupo VE. A complicação mais frequente foi a estimulação frênica, observada em 9 (25,7%) pacientes.

Tabela 2 – Dados operatórios dos participantes da pesquisa

Características	Todos (n = 71)	Grupo VE (n = 35)	Grupo VD (n = 36)	p
Tipo de marca-passo, n (%)				
Unicameral	3 (4,2)	2 (5,7)	1 (2,8)	0,614 ⁽³⁾
Dupla câmara	68 (95,8)	33 (94,3)	35 (97,2)	
Via de acesso para implante dos eletrodos				
Punção de veia subclávia	44 (62,0)	16 (45,7)	28 (77,8)	
Dissecção de veia cefálica	6 (8,5)	2 (5,7)	4 (11,1)	0,002 ⁽³⁾
Ambas	21 (29,6)	17 (48,6)	4 (11,1)	
Tempo de posicionamento do eletrodo ventricular				
Média ± DP (minutos)	22,2 ± 21,4	38,5 ± 19,8	6,4 ± 3,6	< 0,001 ⁽²⁾
Varição (minutos)	2 - 119	8 - 119	2 - 15	
Duração total do procedimento				
Média ± DP (minutos)	84,8 ± 29,9	103,3 ± 27,9	66,9 ± 19,0	< 0,001 ⁽²⁾
Varição (minutos)	34 - 167	45 - 167	34 - 113	
Sítio de estimulação no VD, n (%)				
Ponta	-	-	4 (11,1)	
Septo	-	-	32 (88,9)	NA
Sítio de estimulação no VE, n (%)				
Anterolateral	-	6 (17,1)	-	
Lateral	-	26 (74,3)	-	NA
Pósterio lateral	-	3 (8,6)	-	

DP: desvio-padrão; NA: não aplicável; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo. (2) Teste t de Student não pareado. (3) Teste exato de Fisher.

Durante o período de seguimento clínico, 4 (11,4%) pacientes do grupo VE foram reoperados, sendo: um caso de fratura do cabo-eletrodo ventricular esquerdo (358 dias após o implante inicial) e 3 (8,6%) casos por estimulação frênica não passível de correção por reprogramação (42, 55 e 70 dias do procedimento inicial). Em todos os quatro casos o procedimento cirúrgico foi realizado com sucesso e sem complicações. Houve, entretanto, a decisão da equipe cirúrgica de realizar o implante dos novos cabos-eletrodos no VD, motivando o cruzamento (*crossover*) dos pacientes do grupo VE para o grupo VD.

Eficácia do procedimento cirúrgico proposto

Uma vez corrigidas as complicações já relatadas, as condições de estimulação e de sensibilidade foram consideradas adequadas em todas as fases do estudo para 100% dos pacientes do Grupo VD e para 31 (88,6%), do Grupo VE (Tabela 3). Dentre os quatro pacientes que apresentaram limiares de estimulação ventricular acima dos valores considerados adequados no estudo, dois casos ocorreram no momento intraoperatório (fase aguda); um paciente apresentou alteração do limiar de estimulação no 6º, 12º, 18º e 24º meses de seguimento clínico e o último, apresentou alteração no 18º e no 24º mês de seguimento clínico.

Desfechos secundários do estudo

Desfechos clínicos

Houve dois óbitos no estudo, ambos de pacientes do grupo VD. As causas declaradas foram infarto agudo do miocárdio, 13,2 meses após o implante e choque séptico por pneumonia, 20,9 meses após o implante.

Durante o período de seguimento do estudo, não houve hospitalizações por insuficiência cardíaca. Ao final do primeiro mês de observação, 100% dos pacientes do Grupo VD e 97,1% dos do Grupo VE estavam oligossintomáticos, em classe funcional (CF) I ou II. A análise da Figura 4 mostra que não houve diferença de comportamento entre os grupos em todo o período de seguimento. Poucos pacientes apresentaram sintomas aos pequenos esforços e foram classificados em CF III. Não houve casos classificados como CF IV.

Desfechos ecocardiográficos

O estudo ecocardiográfico realizado nos momentos basal e aos 24 meses de seguimento, mostrou que houve remodelamento ventricular esquerdo e modificações da fração de ejeção ao longo do tempo em ambos os grupos. Mostrou ainda, a presença de diferenças da mecânica dos dois ventrículos decorrentes da estimulação ventricular direita ou esquerda.

Tabela 3 – Desfechos ecocardiográficos, derivado da comparação entre o ecocardiograma basal e o exame realizado aos 24 meses de seguimento clínico

Desfechos ecocardiográficos	Grupo VE (n=34)	Grupo VD (n=34)	p
FEVE			
Redução de 10%	7 (20,6%)	8 (23,5%)	0,767 ⁽¹⁾
Sem redução de 10%	27 (79,4%)	26 (76,5%)	
VSFVE			
Aumento de 15%	10 (29,4%)	9 (27,3%)	0,846 ⁽¹⁾
Sem aumento de 15%	24 (70,6%)	24 (72,7%)	
Alteração na FEVE e/ou VSFVE			
Presente	12 (35,3%)	11 (32,3%)	0,798 ⁽¹⁾
Ausente	22 (64,7%)	23 (67,7%)	
Dissincronia intraventricular			
Atraso ≥ 65 ms	14 (43,7%)	19 (55,9%)	0,324 ⁽¹⁾
Atraso < 65 ms	18 (56,3%)	15 (44,1%)	
Dissincronia interventricular			
Atraso ≥ 100 ms	22 (68,7%)	31 (91,2%)	0,022 ⁽¹⁾
Atraso < 100 ms	10 (31,3%)	3 (8,8%)	

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito. (1) Teste qui-quadrado.

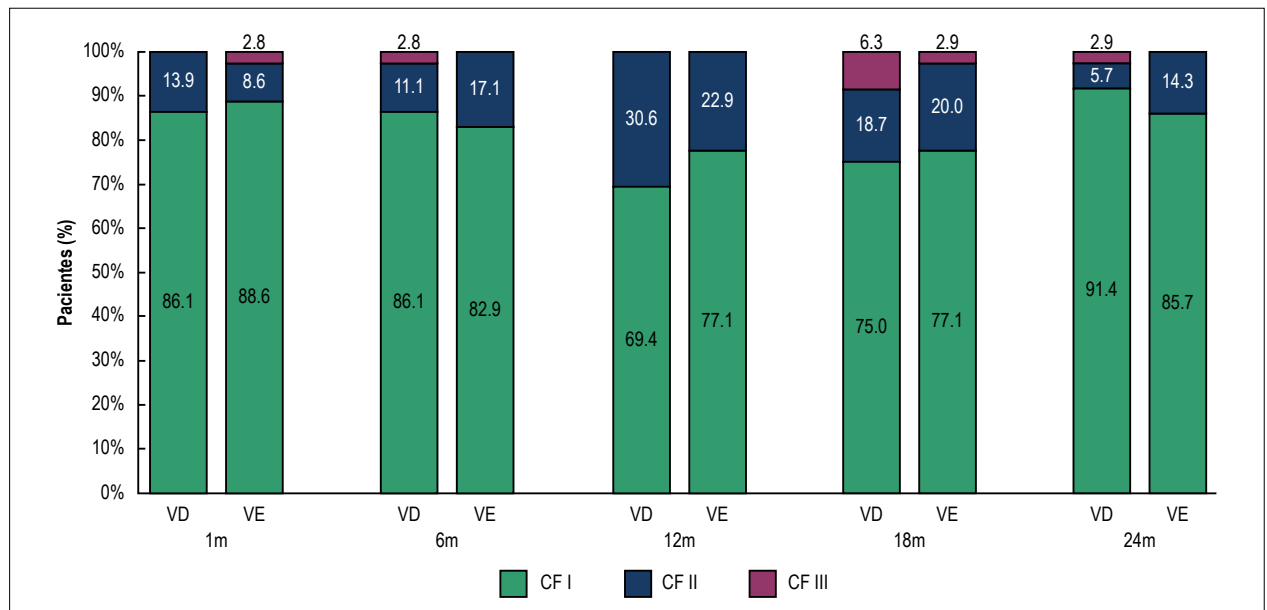


Figura 4 – Comportamento da classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA) durante as avaliações da fase de seguimento clínico. CF: classe funcional; VD: ventrículo direito, VE: ventrículo esquerdo.

A análise da tabela 3, permite observar-se que: (1) o desfecho redução maior do que 10% na fração de ejeção do VE foi observado em 23,5% dos pacientes do grupo VD e em 20,6% dos do grupo VE ($p = 0,767$); (2) o desfecho aumento do volume sistólico final maior do que 15% foi observado em 27,3% dos indivíduos do Grupo VD e em 29,4% dos do

Grupo VE ($p = 0,846$) e que ambos os desfechos ocorreram ao mesmo tempo em 32,3% e em 35,3%, respectivamente para os Grupos VD e VE ($p = 0,798$).

De acordo com os critérios definidos para o presente estudo, a análise feita pelo Doppler tecidual mostrou que 55,9% dos indivíduos do Grupo VD e 43,7% dos

do Grupo VE apresentaram dissincronia intraventricular ventricular esquerda ($p = 0,324$). Pelo mesmo método, foi detectado que 91,2% e 68,7% dos pacientes dos Grupos VD e VE, respectivamente, apresentavam dissincronia interventricular ($p = 0,022$).

Discussão

O presente estudo foi o primeiro projetado com a finalidade específica de comparar os efeitos clínicos e funcionais da estimulação ventricular esquerda aos da estimulação ventricular direita, em pacientes com bloqueios avançados da condução atrioventricular, assim como, de avaliar a viabilidade de se usar o acesso pelo seio coronário como alternativa segura para a estimulação artificial de pacientes dependentes desse tipo de terapia.

Considerando-se as evidências de que existem efeitos deletérios relacionados à estimulação ventricular direita de pacientes com bloqueios atrioventriculares avançados com função ventricular preservada no momento do implante do primeiro MP⁷⁻¹⁴ e que novas técnicas transvenosas para implante de cabos-eletrodos no VE estão sendo desenvolvidas, julgamos importante avaliar se existiriam diferenças clínicas e funcionais para justificar a mudança da forma clássica de estimulação ventricular pelo endocárdio do VD para o VE, assim como, se existe viabilidade técnica para o uso rotineiro da estimulação ventricular esquerda pelo seio coronário em pacientes com bloqueios atrioventriculares.

Houve dificuldades para a inclusão de pacientes no estudo principalmente pela alta taxa de disfunção renal crônica na população de indivíduos com bloqueio atrioventricular adquirido e pela urgência em se tratar a bradicardia, o que dificultou a realização de exames fundamentais para a seleção e inclusão dos pacientes no estudo. A principal razão para que apenas 91 pacientes fossem incluídos, foi a determinação de interrupção do estudo pelo comitê de monitoramento, pelos problemas relacionados à segurança do cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW* no presente projeto de pesquisa. Em mais de um terço dos indivíduos alocados para implante no VE, não foram obtidas condições consideradas seguras para a estimulação artificial de pacientes dependentes desse tipo de terapia. Dessa forma, após terem sido esgotadas as tentativas para o implante ventricular esquerdo pelo seio coronário, em 20 dos 55 pacientes inicialmente alocados para o Grupo VE, a equipe cirúrgica optou por realizar o implante no VD. A despeito de, ao final da operação, esses 20 pacientes terem ficado com o cabo-eletrodo no VD, esses indivíduos foram excluídos da fase de comparação dos resultados da efetividade da estimulação e dos efeitos clínicos e funcionais. Entretanto, quanto à análise da segurança, os 36,4% de falha para se obter condições seguras para estimulação ventricular esquerda foram decisivos para se concluir que o cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW*, a despeito de sua utilidade para pacientes submetidos a implante biventricular para ressincronização cardíaca, não é uma opção adequada para a estimulação ventricular unifocal em pacientes dependentes de MP.

O motivo mais frequente para a falha da estimulação ventricular esquerda nos pacientes do presente estudo foi a estimulação do nervo frênico. Embora essa complicação seja relatada em 2 a 37% em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave,^{31-33,36} no presente estudo este problema ocorreu em 12 pacientes, o que representou a principal causa de insucesso para o implante em VE. Não obstante, 25,7% dos pacientes apresentaram estimulação frênica no pós-operatório. Acreditamos que a pequena superfície epicárdica da parede lateral do VE dos pacientes com função ventricular preservada, quando comparada à área epicárdica de pacientes com disfunção grave, fez com que as regiões onde o eletrodo ventricular esquerdo foi implantado estivessem muito próximas do nervo frênico. A associação dessa condição à configuração unipolar do cabo-eletrodo *Starfix*, implicou na falta de alternativa para a correção da estimulação frênica que não fosse a redução da energia de estimulação. A redução da energia de estimulação, por sua vez, impediu que margem de segurança adequada para pacientes dependentes de estimulação cardíaca artificial fosse mantida.

A despeito da interrupção precoce do estudo, os desfechos observados para a avaliação da segurança e da efetividade da estimulação ventricular foram suficientes para que conclusões robustas fossem obtidas.

A análise dos parâmetros intraoperatórios dos cabos-eletrodos ventriculares demonstrou que o limiar de estimulação, a impedância de estimulação e a sensibilidade para os complexos QRS apresentaram diferenças significativas entre os grupos. À exceção de dois casos do Grupo VE, os valores obtidos, tanto para estimulação do VD quanto do VE, estavam dentro da faixa que se considera ideal para a estimulação ventricular segura.

Embora a taxa de complicações pós-operatórias tenha sido expressivamente maior no Grupo VE, a estimulação indesejada do nervo frênico foi a mais frequente delas, tendo ocorrido em 9 dos 35 pacientes desse grupo. Destes, 3 casos necessitaram de correção cirúrgica, pela impossibilidade de resolução do problema por reprogramação da energia. Um quarto paciente precisou ser reoperado por fratura do condutor do cabo-eletrodo *Starfix*. Nestes quatro casos a equipe médica optou por realizar implante de novo cabo-eletrodo no VD, o que resultou nos quatro casos de *crossover* no estudo.

Pelos critérios estabelecidos para análise do desfecho, a eficácia, as condições de estimulação e de sensibilidade foram consideradas adequadas em todas as avaliações realizadas para todos os pacientes do Grupo VD. No Grupo VE, entretanto, apenas 31 dos 35 pacientes estudados apresentaram condições adequadas de estimulação ventricular em todas as fases do estudo. Em dois, os parâmetros não atenderam às condições estabelecidas como adequadas no estudo no momento intraoperatório, mas houve melhora nas condições de estimulação no pós-operatório. Em outros dois casos, a falha ocorreu a partir do 6º e do 18º meses de seguimento.

A interrupção precoce do estudo prejudicou a análise dos desfechos secundários, uma vez que o cálculo amostral havia definido que deveriam ser incluídos 282 sujeitos de pesquisa no estudo, 188 pacientes no Grupo VE e 94 no Grupo VD.

Durante o período de seguimento do estudo, não houve hospitalizações por insuficiência cardíaca. Por outro lado, foi observada a ocorrência de remodelamento ventricular esquerdo e redução da fração de ejeção quando se comparou o ecocardiograma realizado no momento basal com o obtido aos 24 meses de seguimento. Embora a taxa de pacientes com piora da fração de ejeção do VE tenha sido maior dentre os pacientes do Grupo VD (23,5% vs 20,6%), o número de indivíduos incluídos no estudo não permitiu que a amostra tivesse poder para analisar esse desfecho. A taxa de remodelamento ventricular foi discretamente maior entre pacientes do Grupo VE (29,4% vs 27,3%).

A análise da sincronia cardíaca mostrou que havia diferença importante entre o tempo de ativação das paredes do VE mais frequentemente em pacientes do Grupo VD (55,9% vs 43,8%). No mesmo sentido, pacientes do Grupo VD apresentaram, mais frequentemente, retardo da ativação entre os VD e VE (91,2% vs 68,8%). A despeito do pequeno número de pacientes avaliados, a diferença na taxa de ocorrência de dissincronia interventricular entre os grupos apresentou significância estatística ($p = 0,022$).

Limitações do estudo

Embora o estudo tenha atingido seus objetivos primários, existem algumas limitações inevitáveis. A principal limitação se refere à interrupção precoce do estudo que não permitiu que o número amostral necessário para os desfechos clínicos e ecocardiográficos fosse alcançado. Além disso, foi incluído um número pequeno de indivíduos com fração de ejeção do VE entre 0,40 e 0,50 que, possivelmente, teriam maiores chances de sofrer os efeitos deletérios da estimulação do VD. Não obstante, os resultados de segurança e eficácia referem-se exclusivamente ao uso de cabos-eletrodos unipolares, os quais não representam mais o estado da arte da estimulação do VE pelo seio coronário, visto que, nos últimos três anos, foram desenvolvidos cabos-eletrodos quadripolares que facilitam o posicionamento em um local de estimulação ideal, distante do nervo frênico.^{36,37}

Independentemente dos problemas metodológicos que ocorreram, foi possível observar que a sincronia interventricular se mostrou significativamente melhor nos pacientes estimulados pelo VE, abrindo perspectivas para que novos estudos, com cabos-eletrodos quadripolares, sejam conduzidos com vistas a prevenir os efeitos deletérios da estimulação ventricular convencional.

Conclusões

A utilização rotineira da estimulação ventricular esquerda exclusiva, em indivíduos dependentes de MP com o uso do cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW* pelo seio coronário, mostrou-se impraticável pelas baixas taxas de sucesso, segurança e eficácia do procedimento.

A comparação dos efeitos clínicos e ecocardiográficos da estimulação ventricular esquerda, aos da ventricular direita, não foi possível pelo pequeno número de casos estudados, embora a sincronia interventricular tenha se mostrado significativamente melhor nos pacientes estimulados pelo VE.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Crevelari ES, da Silva KR, Costa R; obtenção de dados: Crevelari ES, Albertini CMM, Vieira MLC; obtenção de financiamento: Costa R; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Crevelari ES, da Silva KR, Albertini CMM, Vieira MLC, Martinelli Filho M, Costa R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Empresa Medtronic.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Elizabeth Sartori Crevelari pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob protocolo 00610412.2.0000.0068 (Plataforma Brasil CAAE). Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2013;127(3):e283-352.
2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA). 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). *Europace*. 2013;15(8):1070-118.
3. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JT, Rassi A Jr. Guidelines for implantable electronic cardiac devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-38.
4. Lamas GA, Lee KL, Sweney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al; Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1854-62.
5. Mond H, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009 - A World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(8):1013-27.
6. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Secretaria Executiva. [Citado em 2018 mar 25]. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>.
7. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1619-25.
8. Zhang XH, Chen H, Siu CW, Yiu KH, Chan WS, Lee KL, et al. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(2):136-41.
9. Fang F, Chan Jy, Yip GW, Xie JM, Zhang Q, Fung JW, et al. Prevalence and determinants of left ventricular systolic dyssynchrony in patients with normal ejection fraction received right ventricular apical pacing: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):109-18.
10. Fang F, Zhang Q, Chan Jy, Razali O, Azlan H, Chan HC, et al. Early pacing-induced systolic dyssynchrony is a strong predictor of left ventricular adverse remodeling: analysis from the pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE) trial. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):723-8.
11. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585-93.
12. Curtis AB, Worley SJ, Chung ES, Li P, Christman SA, St John Sutton M. Improvement in clinical outcomes with biventricular versus right ventricular pacing: the BLOCK HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(18):2148-57.
13. Pastore G, Noventa F, Piovesana P, Cazzin R, Aggio S, Verlato R, et al. Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(11):1456-62.
14. Silva RT, Martinelli Filho M, de Oliveira JC, de Lima CE, Martins DG, Guirao CI, et al. Ventricular remodeling in right ventricular apical pacing. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(2):152-8.
15. Horwich T, Foster E, De Marco T, Tseng Z, Saxon L. Effects of resynchronization therapy on cardiac function in pacemaker patients "upgraded" to biventricular devices. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(11):1284-9.
16. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(8):1258-63.
17. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace*. 2006;8(1):51-5.
18. Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation. *Heart*. 2003;89(12):1401-5.
19. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol*. 2009;103(9):1280-4.
20. Silva RT, Martinelli Filho M, Lima CE, Martins DG, Nishioka SA, Pedrosa AA, et al. Functional behavior of patients with conventional pacemakers undergoing cardiac resynchronization. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(2):138-43.
21. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'Ávila A, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT Study. *J Card Fail*. 2010;16(4):293-300.
22. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlich G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*. 2006;16:47(10):1927-37.
23. Saito M, Iannaccone A, Kaye G, Negishi K, Kosmala W, Marwick TH; PROTECT-PACE investigators. Effect of Right Ventricular Pacing on Right Ventricular Mechanics and Tricuspid Regurgitation in Patients With High-Grade Atrioventricular Block and Sinus Rhythm (from the Protection of Left Ventricular Function During Right Ventricular Pacing Study). *Am J Cardiol*. 2015;116(12):1875-82.
24. Funck RC, Mueller HH, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, et al. BioPace study group. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace*. 2014;16(3):354-62.
25. Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;108(8):1160-5.
26. Mair H, Sachweh J, Meuris B, Nollert G, Schmoeckel M, Schuetz A, et al. Surgical epicardial left ventricular lead versus coronary sinus lead placement in biventricular pacing. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27(2):235-42.
27. Rossillo A, Verma A, Saad EB, Corrado A, Gasparini G, Marrouche NF, et al. Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(10):1120-5.
28. Tamaki WT, Costa R, Martinelli Filho M, Crevelari ES, Pedrosa AA, Nishioka SA, Stolf NA. Ressincronização ventricular no tratamento da insuficiência cardíaca dilatada: prevalência de toracotomias - IncoR-HCFMUSP (1997-2005). *Reblampa*. 2007;20(1):7-12.
29. Johnson WB, Abraham WT, Young JB, Wheelan K, Smith AL, Chang Y, et al; InSync Registry Investigators. Long-term performance of the attain model 4193 left ventricular lead. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(9):1111-6.
30. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011;123(11):1159-66.
31. Moubarak G, Bouzeman A, Ollitrault J, Anselme F, Cazeau S. Phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;41(1):15-21.

32. Biffi M, Boriani G. Phrenic stimulation management in CRT patients: are we there yet? *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(1):12-6.
33. Crossley GH, Exner D, Mead RH, Sorrentino RA, Hokanson R, Li S, et al; Medtronic 4195 Study Investigators. Chronic performance of an active fixation coronary sinus lead. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):472-8.
34. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
35. da Silva KR, Costa R, Crevelari ES, Lacerda MS, de Moraes Albertini CM, Filho MM, et al. Global Clinical Registries: pacemaker registry design and implementation for global and local integration - methodology and case study. *PLoS One*. 2013;8(7):e71090.
36. van Everdingen WM, Cramer MJ, Doevendans PA, Meine M. Quadripolar leads in cardiac resynchronization therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(4):225-37.
37. Lin AC, Biffi M, Exner DV, Johnson WB, Gras D, Hussin A, et al. Long-term electrical performance of Attain Performa quadripolar left ventricular leads with all steroid-eluting electrodes: results from a large worldwide clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 May 29. [Epub ahead of print].

