

## MARCAPASSO DE ÚNICA CÂMARA COM BIO-SENSOR PARA AJUSTE AUTOMÁTICO DE FREQUÊNCIA: ESTUDO MULTICÊNTRICO

JOÃO R. SANT'ANNA \*, FERNANDO A. LUCCHESI \*, RENATO K. KALIL \*, ROBERTO ARDITO \*, OSVALDO GRECO \*\*, DOMINGO BRAILE \*\*, PAULO BROFMAN \*\*\*, PAULO ROSSI \*\*\*, RICARDO PEREIRA \*\*\*\*, RUBEM BARROS \*\*\*\*\*, JOSÉ C. ANDRADE \*\*\*\*\*, ALDO PESARINI \*\*\*\*\*, PAULO GAUCH \*\*\*\*\*

---

*Para avaliar o efeito da estimulação cardíaca com marcapasso unicameral de ajuste automático de frequência de pulso sobre a capacidade de realizar exercício físico, 48 pacientes foram submetidos a eletrocardiograma ambulatorial de 24 horas, ecocardiograma e teste ergométrico em esteira (pareado para modos AAI/VVI e AAI/VVO - Atividade), um mês após implante do gerador de pulsos Activitrax 8400. A idade média dos pacientes era de 46 anos e a etiologia predominante da arritmia que motivou o implante era a cardiopatia chagásica.*

*O teste ergométrico no modo AAI/VVI - Atividade mostrou elevação significativa da frequência cardíaca com relação ao valor médio controle (valores média + erro padrão de 66,9 + 0,8 pulsos por minuto (ppm) para 84,6 + 2,1 ppm aos 4 min., 90,5 + 2,8 ppm aos 6 min. e 95,7 + 2,9 ppm aos 8 min. ( $p < 0,05$ ). O modo AAI/VVI - Atividade possibilitou um aumento no tempo de exercício de 20,2% quando comparado ao AAI/VVI ( $P < 0,05$ ). Em 12 pacientes, arritmias ventriculares foram detectadas durante o exercício em modo AAI/VVI, mas não no modo AAI/VVI - Atividade. O Eletrocardiograma ambulatorial mostrou modificações apropriadas na frequência cardíaca (exceto em um paciente que permaneceu em ritmo sinusal).*

*No curto período avaliado (1 mês), os pacientes referiram melhora clínica e puderam reassumir vida mais ativa. O gerador de pulsos Activitrax 8400 mostrou-se efetivo e seguro, sendo fácil de programar de acordo com as necessidades individuais de cada paciente. A estimulação unicameral com variação da frequência de pulso melhorou a capacidade de realizar exercícios físicos, quando comparada com a estimulação em frequência predeterminada.*

---

O progresso ocorrido na estimulação cardíaca artificial ocorreu através da introdução de inovações intercaladas por longos períodos de aperfeiçoamento. Inicialmente, apenas pacientes de alto risco eram submetidos ao implante de marcapasso, dada a morbidade elevada do procedimento. À medida que se desenvolviam os aparelhos e se aperfeiçoava a técnica cirúrgica, um número crescente de pacientes passou

a receber o marcapasso mais precocemente, resultando então uma evidente melhora de sobrevida<sup>1</sup>.

Atingido esse estágio e diante da existência de marcapassos com baterias de lítio de longa duração e dotados de multiprogramabilidade, procurou-se desenvolver forma de estimulação cardíaca que fisiologicamente adequasse o débito cardíaco com as necessidades metabólicas do paciente.

---

\* Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/FUC

\*\* Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto

\*\*\* Hospital Evangélico de Curitiba

\*\*\*\* Hospital Santa Isabel de Salvador

\*\*\*\*\* Santa Casa de Misericórdia de Marília

\*\*\*\*\* Escola Paulista de Medicina

\*\*\*\*\* Santa Casa de Misericórdia de Curitiba

\*\*\*\*\* Beneficência Portuguesa de São Paulo

Os marcapassos unicamerais (atriais ou ventriculares) utilizados até então tinham a desvantagem de não aumentar a frequência cardíaca com o esforço. A solução desse problema foi testada com marcapassos bicamerais, introduzidos já em 1963<sup>2</sup>. Sua aplicação clínica inicial não foi expressiva porque necessitava de toracotomia para implante dos eletrodos atriais e porque a fonte energética apresentava uma vida muito curta. Mesmo aperfeiçoados pela incorporação de microcircuitos e baterias de lítio, os sistemas bicamerais ainda possuem limitações como: desempenho do eletrodo atrial diferente do eletrodo ventricular; a presença da doença do nódulo sinusal, que em alguns trabalhos alcança incidência de 50 %<sup>3</sup>, determina perda da atividade atrial e reduz a efetividade do sistema; custo e complexidade no implante e acompanhamento clínico.

Paralelamente, procurou-se desenvolver outros sistemas que substituíssem a atividade atrial como sensora da demanda metabólica. Vários indicadores biológicos foram considerados, tais como intervalo QT, frequência respiratória, pressão arterial, saturação de oxigênio, nível de catecolaminas, pH, temperatura corporal, atividade muscular<sup>4</sup>. Esses indicadores metabólicos, quando captados por sensores específicos e processados com auxílio de um algoritmo, podem modificar a frequência do marcapasso, que passaria a se ajustar às necessidades do paciente. Os sistemas de estimulação unicamerais introduzidos na prática médica são: marcapasso com leitura do intervalo QT após batimento resultante da estimulação artificial<sup>6</sup>, marcapasso com sensor da frequência respiratória<sup>6</sup>, marcapasso com sensor de temperatura corporal<sup>7</sup> e marcapasso com sensor da atividade física<sup>8</sup>.

Realizou-se um estudo multicêntrico para avaliação de um gerador de pulsos de câmara única e frequência automática mediada pela atividade física. Em um grupo de pacientes com marcapasso cardíaco artificial permanente foi pesquisada a capacidade de realizar exercício físico sem e com a frequência automática e essa modalidade de estimulação foi estudada quanto à segurança e ao comportamento em diferentes atividades exercidas pelos pacientes.

## MATERIAL E MÉTODOS

No período de setembro de 1985 até outubro de 1986, 48 pacientes implantaram um gerador de pulsos unicameral com biossensor para ajuste automático de frequência.

A idade dos pacientes variou entre 22 e 60 anos (média de 46 anos), sendo 19 do sexo feminino e 29 do sexo masculino. A sintomatologia pré-operatória era síndrome de Stokes-Adams em 16 (33,3%) pacientes, dispnéia em 18 (37,5%), palpitações em 13 (27,1%) e relacionada a baixo débito cardíaco em 38 (79,2%). A arritmia que motivou o implante do marcapasso

foi bloqueio atrioventricular de 3.º grau em 25 (52,1%), bloqueio atrioventricular de 2.º grau tipo Mobitz em 5 (10,4%), bloqueio trifascicular em 2 (4,2%) e taquibradiarritmia atrial em 16 (68,7%) pacientes.

A etiologia da arritmia foi identificada como miocardiopatia em 33 (68,7%), sendo devida à doença de Chagas em 32 (66,7%), doença do nódulo sinusal em 7 (14,6%), pós-cirúrgica em 1 (2,1%) e não identificada em 7 (14,6%) pacientes.

O implante de marcapasso foi assegurado por via transvenosa em 47 (97,9%) e por via transtorácica em 1 (2,1%) procedimento, sendo que em 2 pacientes o gerador foi implantado em substituição a uma unidade em insuficiência. A câmara estimulada foi a atrial em 3 (6,3%) pacientes e a ventricular em 45 (93,7%).

Os geradores de pulso foram posicionados no tecido celular subcutâneo da região peitoral direita ou esquerda em todos os pacientes, a uma distância média de 1,2 cm da pele.

Na alta hospitalar o gerador de pulsos estava programado no modo Atividade, com frequência de pulso básica de 60 ou 70 ppm, limiar de atividade médio, faixa de resposta 5 e frequência máxima de 125 bpm (fig. 1).

O gerador de pulsos Activitrax modelo 8400\* é um marcapasso bipolar unicameral com capacidade de ajuste automático da frequência de pulso, mediada por um sensor piezoelétrico de cerâmica posicionado na superfície interna da cápsula de titânio do gerador. Esse sensor capta as ondas de pressão mecânica causadas pela atividade do paciente e os transforma em sinais elétricos que, filtrados e processados, aumentam ou diminuem automaticamente a frequência de estimulação do marcapasso.

A sensibilidade para a filtração das ondas de pressão mecânica causadas pela movimentação corporal pode ser programada em três níveis: baixo, médio e alto.

O aumento da frequência de estimulação apresenta 10 curvas de resposta (1 a 10) e pode ser programado para aumento em tempo mais lento (1) até aumento em tempo mais rápido (10) (fig. 1).

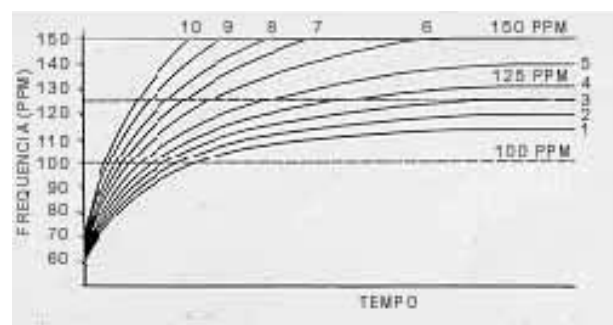


Fig. 1 - O aumento da frequência de estimulação do gerador de pulsos Activitrax 8400 apresenta 10 curvas de resposta (indicadas como 1 a 10) e o limite superior de frequência tem valores de 100 ppm, 125 ppm e 150 ppm (indicados pelas linhas pontilhadas).

\* Medtronic do Brasil Ltda., São Paulo.

O tempo de retorno à frequência de estimulação básica quando o paciente está em repouso é de aproximadamente 90 s.

O limite superior de frequência de estímulo pode ser programado para 100, 125 e 150 ppm e a frequência de base em 60, 70 e 80 ppm.

Outros parâmetros programáveis são o modo de estimulação (AAO, AAI, AAI - Atividade, VVO, VVI, VVI - Atividade), a amplitude de pulso, a sensibilidade e a histerese.

Os pacientes foram selecionados entre os candidatos ao implante de marcapasso de acordo com os seguintes critérios: reserva cardíaca capaz de propiciar aumento do débito cardíaco; terapia farmacológica que não interferisse com a capacidade de aumentar a frequência cardíaca; ausência de limitação ao exercício físico, senão por causas cardíacas.

A todos os pacientes foi explicada a modalidade terapêutica proposta, o protocolo de avaliação que seria utilizado e a necessidade de acompanhamento clínico criterioso durante o período de investigação.

Os pacientes foram solicitados a responder um questionário sobre a sua condição clínica diária nas semanas que antecederam os testes previstos.

Com um mês de pós-operatório foram realizados ecocardiogramas uni e bidimensionais, registros eletrocardiográficos ambulatoriais de 24 h (sistema Holter) com o marcapasso no modo Atividade e testes ergométricos em esteira, obedecendo ao protocolo de Naughton e mantendo-se a esteira ergométrica com uma inclinação entre 20 e 30°. Os testes ergométricos foram efetuados em duas séries com intervalo de 30 min., sendo uma com o marcapasso em modo AAI/VVI - Atividade e outra no modo AAI/VVI (com Atividade desativada), selecionando-se aleatoriamente o modo para iniciar o teste. Os testes ergométricos foram repetidos a intervalos semanais até um máximo de 3, sempre que considerado necessário.

No transcorrer do período de investigação as características do gerador de pulso foram alteradas quando indicado e os valores da reprogramação registrados, juntamente com a causa.

As características da população e os dados da cirurgia foram registrados em protocolo, conjuntamente com os resultados da avaliação clínica, do ecocardiograma, do eletrocardiograma ambulatorial de 24 h, dos testes ergométricos e de eventos relacionados à estimulação cardíaca.

Os dados foram tabulados em tabelas de contingência, expressos como média + erro-padrão e a análise estatística efetuada pelos testes qui-quadrado e t de Student para grupos pareados e não pareados.

## RESULTADOS

Evolução clínica - Foi registrada uma redução na sintomatologia pré-operatória em todos os pacientes, sendo que 42 (87,5%) se mantiveram assintomáticos no período de avaliação. Os sintomas referidos

individualmente pelos demais pacientes foram: cansaço (2 pacientes), tonturas (2), palpitações (1) e dispnéia (1).

Ecocardiograma - A função ventricular esquerda foi considerada normal em 40 (83,3%) pacientes e comprometida em 8 (16,7%).

Teste ergométrico - A duração média do teste ergométrico foi de 11,3 + 1,1 minutos em modo AAI/VVI - Atividade e de 9,4 + 0,9 minutos em modo AAI/VVI (P < 0,05), o que representou um aumento no tempo de exercício de 20,2%. A frequência cardíaca, que era de 66,9 + 0,8 bpm antes do teste, elevou-se na sua interrupção a 90,1 + 6,1 bpm em modo AAI/VVI e a 101,2 + 3,4 bpm em modo AAI/VVI - Atividade (p < 0,05) com relação ao valor-controle e se comparada com o valor do modo VVI, conforme figura 2.

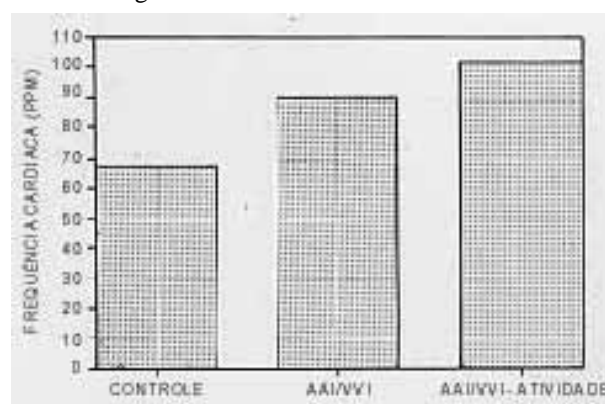


Fig. 2 - Frequência cardíaca previamente ao teste ergométrico (controle) e no momento de sua interrupção quando em modos AAI/VVI - atividade.

A elevação da frequência cardíaca durante o exercício em modo AAI/VVI - Atividade foi significativa (P < 0,05): de um valor controle médio de 66,9 + 0,8 bpm, passou a 84,6 + 2,1 bpm em 4 min., a 90,5 + 2,8 bpm em 6 min. e a 95,7 + 2,9 em 8 min.; a frequência cardíaca permaneceu próxima desses valores para os pacientes que continuaram o exercício, conforme indica a figura 3.

Os critérios para a interrupção do teste ergométrico em modo AAI/VVI foram cansaço (36 pacientes, 75,0%) ou arritmias ventriculares (12 pacientes, 25,0%). No modo AAI/VVI Atividade estas arritmias não foram detectadas e em todos os pacientes o exercício foi interrompido devido o cansaço.

Eletrocardiograma ambulatorial - A monitorização eletrocardiográfica de 24 h documentou a modificação da frequência de pulso em modo VVI - Atividade em 47 pacientes; um paciente permaneceu em ritmo sinusal durante a avaliação. Doze (25,0%) pacientes, 11 dos quais com cardiopatia chagásica, mostraram arritmias ventriculares durante o exame, requerendo terapêutica farmacológica específica. Em 2 (4,2%) pacientes a alteração da frequência cardíaca foi considerada insatisfatória com relação à atividade física de-

senhivida, determinando reprogramação de sensibilidade mecânica e da curva de resposta de frequência.

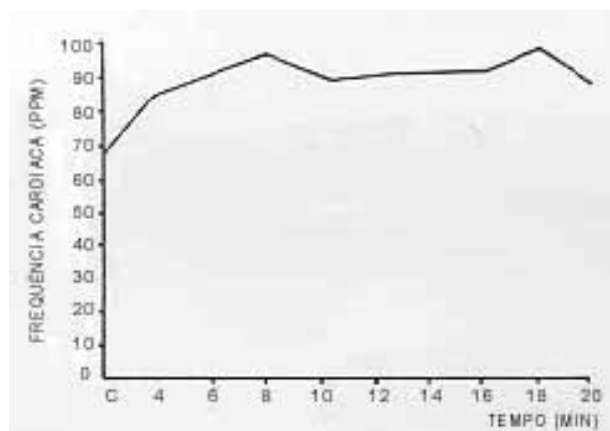


Fig. 3 - Frequência cardíaca durante o teste ergométrico em modo AAI/VVI - atividade.

Variações no intervalo de pulso (e na frequência cardíaca) foram detectadas em 2 (4,2%) pacientes durante atividade física, em decorrência de sensibilidade elétrica inadequada do gerador de pulsos.

## DISCUSSÃO

A estimulação fisiológica do coração beneficia ao paciente por propiciar enchimento ventricular adequado através da sístole atrial (sincronismo atrioventricular) e pela variação da frequência cardíaca, em conformidade com a atividade atrial normal (resposta cronotrópica).

Sabe-se que ocorre elevação do débito cardíaco em repouso em até 25% quando a estimulação atrioventricular seqüencial (modos DVI, VDD e DDD) é comparada com a estimulação ventricular (modo VVI)<sup>9</sup>. Já a tolerância ao exercício físico aumenta em até 80% no modo VDD (que possibilita assistência atrial e resposta de frequência ventricular) se comparado ao modo VVI, sendo que a variação da frequência cardíaca parece mais importante do que a sístole atrial<sup>10</sup>. Essa observação, em pacientes com bloqueio atrioventricular congênito, parece indicar que embora o sincronismo atrioventricular seja importante para o coração com função ventricular comprometida, a variação da frequência cardíaca representa um fator fundamental na obtenção do débito cardíaco máximo.

Visando a individualizar o papel desempenhado pelo sincronismo atrioventricular e pela variação da frequência cardíaca sobre a função ventricular, têm sido realizados estudos com radioisótopos em pacientes em repouso e durante o exercício supino, comparando-se a estimulação atrioventricular seqüencial (VDD, DDD) com a estimulação ventricular (VVI) de frequência ajustada ao grau de exercício físico<sup>11,12</sup>. Constatou-se que durante a estimulação seqüencial, como no ritmo sinusal, o volume diastólico final e o volume sistólico aumentam pela contribuição atrial, confor-

me o mecanismo Frank-Starling. Na estimulação ventricular o volume sistólico se eleva graças ao aumento na contratilidade miocárdica, representado por uma redução no volume sistólico final.

Em todos os níveis de exercício, uma frequência atrial significativamente maior tem sido observada no modo VVI, quando comparado ao modo DDD, provavelmente devido a um tônus simpático mais elevado, necessário para aumentar a contratilidade miocárdica e o débito cardíaco nessa modalidade de estimulação<sup>13,14</sup>.

Considerando-se que existe um discreto aumento no débito cardíaco ao exercício (aproximadamente 8%) se o modo DDD é comparado ao VVI de frequência corrigida, pois o volume sistólico é aproximado nas duas modalidades de estimulação<sup>15</sup>, infere-se que o aumento da frequência cardíaca é mais importante para a hemodinâmica durante o exercício do que o sincronismo atrioventricular.

É necessário recordar que a maioria dos estudos foi realizada em pacientes sem doença cardíaca significativa. A resposta ventricular ao exercício pode ser modificada pela presença de doença coronária ou cardiomiopatia.

Como já foi observado, a contribuição atrial é responsável pelo aumento do débito cardíaco em repouso, se comparados os modos DDD e VVI, tanto em avaliações agudas quanto crônicas<sup>16-18</sup> e sofre influências de fatores como o nível de exercício, a frequência cardíaca e a função miocárdica. Considerava-se que o sincronismo atrial possuía maior importância em pacientes com falência miocárdica do que naqueles com coração normal<sup>19</sup>. Contudo, outros estudos mostram que a contribuição atrial tende a ser de menor importância quando a pressão de enchimento ventricular já é elevada, como nos pacientes com função ventricular comprometida<sup>20</sup>.

Desde que a propriedade de se elevar a frequência cardíaca é fator importante para a hemodinâmica do exercício<sup>17</sup>, o uso de marcapasso unicameral com resposta de frequência de pulso variável em resposta a outros indicadores que não a atividade atrial pode ser útil<sup>16,21</sup>. A necessidade desse tipo de aparelho é reforçada pelo fato de que até 50% dos pacientes com indicação de marcapasso apresentam atividade elétrica atrial alterada<sup>3</sup>, o que inviabiliza sua utilização como determinante da frequência cardíaca na estimulação atrioventricular seqüencial.

A frequência cardíaca pode ser correlacionada com variáveis fisiológicas tais como: nível de adrenalina, contratilidade miocárdica, frequência respiratória, volume sistólico, intervalo QT, atividade física, saturação de oxigênio, período de pré-ejeção ventricular, pH, pressão arterial e temperatura<sup>4,21</sup>.

A atividade física foi investigada como um parâmetro que correlaciona com a frequência cardíaca durante atividades usuais e ao exercício físico, e uma razoável correspondência foi obtida através de sensor (e circuito processador de sinais que determina a fre-

quência de estimulação do marcapasso) capaz de detectar ondas de baixa frequência transmitidas através do corpo em resposta aos movimentos físicos<sup>22, 23</sup>. Esse parâmetro para controle da frequência cardíaca oferece como vantagem a simplicidade, tendo em vista que o mecanismo sensor é incluído no gerador de pulsos, e não se requer sensor adicional; um eletrodo convencional é utilizado para a estimulação cardíaca.

O emprego clínico inicial do gerador Activitrax 8400, precedido da avaliação experimental do sensor, mostrou resultados favoráveis<sup>24, 25</sup> e uma série de pacientes foi investigada quanto à resposta de frequência cardíaca durante as atividades diárias e no exercício físico programado<sup>26</sup>. Utilizou-se um protocolo de pesquisa semelhante ao por nós empregado e foram comparados os modos de estimulação VVI - Atividade e VVI. Foi constatado que o aumento da frequência cardíaca foi uniforme para os pacientes compreendidos no estudo e de tal magnitude que pareceu fisiologicamente correto. Observou-se ainda que o tempo de tolerância ao exercício físico em esteira ergométrica aumentou em 18,5% e a frequência cardíaca em 39,7% no modo VVI - Atividade, em relação ao modo VVI. Esses resultados são próximos dos por nós observados, respectivamente 20,2% e 12,5%.

A elevação da frequência de pulso de apenas 12,5% observada em nossos pacientes pode ser explicada pelo fato de alguns pacientes apresentarem ritmo sinusal ou junctional com elevada frequência em modo AAI/VVI, pois o bloqueio atrioventricular total não foi a indicação de implante de marcapasso para todos os pacientes avaliados. É importante ressaltar a supressão das arritmias ventriculares durante o teste ergométrico em 25% dos pacientes (com predomínio para a doença de Chagas), quando em modo AAI/VVI - Atividade, provavelmente por mecanismo de "overdrive"<sup>27</sup>. Esse efeito merece investigação mais detalhada.

É necessário registrar que este estudo tem algumas limitações importantes. O teste ergométrico é um instrumento pouco preciso para comparar o desempenho cardíaco nas duas modalidades de estimulação, e outras técnicas de avaliação devem ser utilizadas. O estudo comparativo foi realizado de forma aguda, e tornam-se necessárias comparações após períodos mais prolongados de estimulação nos modos VVI e VVI - Atividade. É necessário um estudo longitudinal extenso para definir a influência da estimulação VVI - Atividade na sobrevida dos pacientes a ela submetidos, preferencialmente distribuídos em grupos uniformes quanto às suas características demográficas.

Esta avaliação mostrou as vantagens da estimulação AAI/VVI - Atividade se comparada à AAI/VVI, em termos de aumento da frequência cardíaca e do tempo de exercício físico. Foi possível constatar ainda que o gerador de pulsos Activitrax 8400 é um dispositivo seguro e confiável, fácil de implantar e simples de programar de acordo com as necessidades específicas dos pacientes.

## SUMMARY

To evaluate the physiologic benefits of the rate response stimulation, 48 patients were submitted to an echocardiogram, a 24-hour-Holter recording and paired tolerance treadmill test (AAI/VVI and AAI/VVI Activity modes, selected in random order) one month after implantation of an activity sensing pacemaker (Activitrax 8400). Mean age of patients was 46 years and indications for pacing included atrial arrhythmias (16 patients) or A-V conduction disturbances (32 patients, including 25 with complete A-V block). The main etiology was Chagas' cardiomyopathy in 32 patients. Initial pacemaker setting was: basic rate: 60 or 70 ppm maximum activity rate: 125 ppm; activity threshold: medium: and rate response: 5.

Treadmill test showed a significant increase in heart rate during exercise: mean control value: 66.9 ppm, at 4 min: 84.6 ppm, at 6 min: 90.5 ppm ( $p < 0.05$ ). In the paired test the AAI/VVI - Activity mode enabled the patients to increase rate (12.5%) and exercise time (20.2%,  $p < 0.05$ ). None of the patients presented exercise induced ventricular arrhythmias in mode AAI/VVI - Activity: on the other hand, 12 patients showed ventricular arrhythmias during exercise in mode AAI/VVI.

The 24-hour Holter recording documented appropriate changes in the heart during daily activities. Over-sensing, which resulted in pacing interval fluctuations, was diagnosed in two patients and required pacemaker reprogramming.

Clinical improvement and a more active life referred by all patients in this short follow-up period. The Activitrax 8400 was effective in improving the patients' capacity for exercise. Arrhythmia suppression during exercise requires further investigation.

## REFERÊNCIAS

1. Sowton, E. - The future of cardiac pacing. In: Gomez, F. P. (ed.) Cardiac Pacing. Madrid, Editorial Grouz, 1985, 1985. p. 1613.
2. Nathan, D. A.; Center, S.; Wu, C. Y.; Keller, W. - An implantable synchronous pacemaker for the long term correction of complete heart block. *Circulation*, 27:682, 1963.
3. Pardonnet, V. - World survey on cardiac pacing. *Pace*, 6:167, 1983.
4. Rickards, A. F. - Non atrial synchronous rate responsive pacing. In: Gomez, F. P. (ed.) Cardiac Pacing. Madrid, Editorial Grouz, 1985. p. 755.
5. Rossi, P.; Aina, F.; Rognoni, G.; Occhetta, E.; Plicchi, G.; Prando, M. D. - Increasing cardiac rate by tracking the respiratory rate. *Pace*, 7:1246, 1984.
6. Griffin, J. C.; Jutzy, K. R. - Central body temperature as guide to optimal heart rate. *Pace*, 6:482, 1983.
7. Humen, D. P.; Kostuk, W. J. - Activity sensing, rate-responsive pacing: Improvement in myocardial performance with exercise. *Pace*, 8:52, 1983.
8. Samet, P.; Berstein, W. H.; Levine, S. - Significance of the atrial contribution to ventricular filling. *Am. J. Cardiol.* 15:195, 1965.
9. Kruse, I.; Amman, K.; Conradson, I.; Ryden, L. - Comparison of the acute and long term hemodynamic effects of ventricular-inhibited pacing. *Circulation*, 65:846, 1982.
10. Ausubel, K.; Steingart, R. M.; Shimshi, M.; Klementowicz, P.; Furman, S. - Superior hemodynamics with atrial synchronous compared to rate responsive ventricular pacing. In: Gomez, F. P. (ed.) Cardiac Pacing. Madrid, Editorial Grouz, 1985. p. 898.

11. Ausubel, K.; Steingart, R. M.; Shimshi, M.; Klementowicz, P.; Furman, S. - Maintenance of exercise stroke volume during ventricular versus atrial synchronous pacing: role of contractility. *Circulation*, 72:1073, 1985.
12. Kruse, I.; Ryden, L. - Comparison of physical work capacity and systolic time intervals with ventricular inhibited and atrial synchronous ventricular inhibited pacing. *Br. Heart J.* 46:129, 1981.
13. Fannapazir, L.; Srinivas, V.; Bennet, D. - Comparison of resting hemodynamic indices and exercise performance during atrial synchronized and asynchronous ventricular pacing. *Pace*, 6:202, 1983.
14. Karloff, I. - Hemodynamic effect of atrial triggered versus fixed rate pacing at rest and during exercise in complete heart block. *Acta Med. Scand.* 197: 195, 1975.
15. Videen, J. S.; Huang, S. K.; Bazgan, I. D.; Mechlinge E.; Patton, D. D. - Hemodynamic comparison of ventricular pacing, atrioventricular sequential pacing, and atrial synchronous ventricular pacing using radionuclide ventriculography. *Am. J. Cardiol.* 57:1305, 1986.
16. Costa, R.; Moreira, L. F. P.; Rati, M.; Neto, A.; Stolf, N. A. G.; Jatene, A. D. - Hemodynamic effects of atrial synchronous ventricular inhibited pacing with Chagas cardiomyopathy. In: Gomes, F. P. (ed.) *Cardiac Pacing*. Madrid, Editorial Grouz, 1985. p. 513.
17. Ryden, L.; Kristensson, B. - Rate response pacing: Effects on hemodynamics, exercise tolerance and subjective feeling of well being. In: *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. New York, Grune & Straton, 1985. p. 513.
18. Benchimol, A.; Ellis, J. G.; Dimond, E. G. - Hemodynamic consequences of atrial and ventricular pacing with normal and abnormal hearts. *Am. J. Med.* 39:911, 1965.
19. Greenberg, B.; Chatterjee, K.; Parmley, W. W. - The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am. Heart J.* 98:742, 1979.
20. Hauser, R. G. - Techniques for improving cardiac performance with implantable devices. *Pace*, 7:1234, 1984.
21. Funke, H. D. - Cardiac pacemaker with activity-dependent frequency regulation. *Biomed. Technik.* 20:225, 1975.
22. Bunge, T.; Thompson, D. - Sensing internal and external body activities. In: Gomes, F. P. (ed.) - *Cardiac Pacing*, Madrid, Editorial Grouz, 1985. P. 786.
23. Ryden, L.; Smedgard, P.; Kruse, I.; Anderson, K. - Rate responsive pacing by means of activity sensing. *Stimuloeur*, 12:1181, 1984.
24. Humen, D. P.; Anderson, K.; Brumwell, D.; Huntley, S.; Klcein, G. J. - A pacemaker which automatically increases its rate with physical activity. In: Steinbach, K. (ed.) *Cardiac Pacing*. Darmstadt, Steinkopf, 1983. p. 259.
25. Rankin, I.; Lindemans, F. - *Activitrac* clinical report. Clinical Department Research & Support Centre. The Netherlands. Medtronic BV. Kerkrade, 1985.
26. Vassale, M. - Electrogenic suppression of automaticity in sheep and dog Purkinje fibers. *Circulation*, 7:361, 1970.