

MANUSEIO DE DROGAS ANTIARRÍTMICAS EM PACIENTES PORTADORES DE MARCAPASSO

MAURÍCIO SCANAVACCA, EDUARDO A. SOSA, MARTINO MARTINELLI FILHO

Pacientes portadores de marcapasso (MP) cardíaco freqüentemente fazem uso de medicação para controle de problemas clínicos adicionais. Drogas como digital, diuréticos, antiarrítmicos, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e drogas vasoativas podem exercer interação direta ou indireta com a estimulação cardíaca artificial. Nesta revisão, abordaremos apenas as drogas com efeitos diretos nas propriedades eletrofisiológicas das fibras cardíacas, sem considerar as que interferem no equilíbrio hidroeletrólítico ou metabólico.

Em termos clínicos, essa interação torna-se significativa em três situações: 1) pacientes que fazem uso de drogas antiarrítmicas e que necessitam de MP para suporte terapêutico; 2) pacientes portadores de MP que desenvolvem taquiarritmia sintomática necessitando de drogas antiarrítmicas para seu controle; 3) pacientes que necessitam de drogas antiarrítmicas associadas a marcapasso para controle clínico adequado, como na síndrome bradi-taqui, e nos portadores de MP com mecanismo antitaquicardia.

CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS ANTIARRÍTMICAS

Vaughan Williams¹ propôs, em 1970, uma classificação de drogas antiarrítmicas, segundo sua capacidade de provocar modificações no potencial de ação das fibras cardíacas.

Esses estudos foram realizados com microeletrodos em fibras de corações de animais normais, isoladas e desnervadas, perfundidas com soluções eletrolíticas, equilibradas bem oxigenadas. As arritmias clínicas, no entanto, surgem em situações dependentes de alterações fisiopatológicas das fibras cardíacas, com alterações metabólicas e hormonais regionais, associadas à ação reflexa do sistema nervoso central. Tais fatos limitam a utilização clínica dessa classificação.

Apesar disso, os trabalhos de Vaughan Williams e Singh⁶ assim como de Hondenglem e Katzung⁷, auxiliam na compreensão de vários mecanismos eletrofisiológicos envolvidos na gênese das arritmias e as pos-

síveis interferências das drogas nesses mecanismos, através de modificações específicas no potencial da ação. O aspecto prático dessa classificação é a possibilidade de prever efeitos indesejáveis de drogas de um determinado grupo e suas possíveis interações com os vários modos de estimulação dos marcapassos.

As quatro classes de ação antiarrítmica e as principais drogas de cada classe estão expostas na tabela I.

TABELA I – Classificação das drogas antiarrítmicas

Classe I – Bloqueadores dos canais de sódio. Depressão da velocidade de condução		
A – Moderadas	B – Discretas	C – Acentuadas
Quinidina	Lidocaína	Propafenona
Procaínaamida	Difenilhidantoína	Flecaínide
Disopiramida	Mexiletine	Encaínide
	Tocaínide	
Classe II – Beta-bloqueadores-ação antiadrenérgica		
Propranolol	Atenol	
Timolol	Metoprolol	
Oxprenolol	Acebutolol	
Nadolol		
Classe III – Inibidores da repolarização		
Amiodarona—Sotalol—Bretílio—N acetil procaínaamida		
Classe IV – Bloqueadores dos canais de cálcio		
Verapamil — Diltiazem		

INTERAÇÃO ENTRE DROGAS ANTIARRÍTMICAS E MARCAPASSO

O uso de drogas antiarrítmicas em pacientes portadores de MP definitivo é uma ocorrência relativamente comum. Esse fato tem despertado interesse pelas possíveis interferências de drogas no funcionamento do MP (tab. II). A interação droga-marcapasso pode estar relacionada a: 1) ação das várias drogas na junção eletrodo-endocárdio, interferindo no limiar de estimulação, de desfibrilação e no ritmo de escape (tab. III); 2) ação das drogas antiarrítmicas na função do

nó sinusal, na capacidade de condução pelo nó A-V e sistema His-Purkinje (tab. IV e V). O conhecimento

dessas modificações é importante na definição do melhor modo de estimulação do MP.

Tabela II - Principais interferências das drogas antiarrítmicas no funcionamento dos mareapassos

Desfavoráveis	Efeitos
Aumento do limiar de estimulação	— Perda de comando (Níveis plasmáticos aumentados ou associações de drogas)
Depressão da função sinusal	— AAI funcionamento contínuo (↓ bateria) VDD → VVI
Depressão da condução AV	— AAI → DDD AAI → VVI
Depressão da condução V-A	— DDD → Taquicardia mediada
Depressão do foco de escape	— Dependência extrema do MP
Diminuição da frequência da TQ	— Marcapasso antitaquicardia não identifica a taquicardia - TQ refratária ao PACING
Aceleração do circuito da TQ	— Marcapasso antitaquicardia TQ → fibrilação
Aumento do limiar de DFV	— Desfibrilador = vida útil ↓ FV refratária
Favoráveis	
Síndrome bradi-taqui	— Auxílio no controle das crises de taquicardia
Depressão da condução V - A	— Controle da síndrome do marcapasso (VVI)
Diminuição na frequência das recorrências de taquicardia	— Diminuição da atuação do marcapasso antitaquicardia ou do desfibrilador automático
Diminuição da frequência da taquicardia	— Facilitando a interrupção e diminuindo a possibilidade de aceleração da taquicardia
Aumento do limiar de fibrilação	— Durante a tentativa de interrupção da TQ há menor possibilidade de fibrilação

TABELA III - Ação das drogas antiarrítmicas no limiar de estimulação, limiar de desfibrilação e foco de escape

Classe	Limiar de estimulação	Limiar de desfibrilação	Foco de escape
IA	↑	↑	↓
B	=	↑	↓
C	↑↑	↑	↓
II	↑	=	↓
III	= (ou ↑?)	↑	↓
IV	=	=	↓

Ação das Drogas Antiarrítmicas na Junção Eletrodo-Endocárdio e no Ritmo de Escape

Alguns trabalhos recentes foram realizados com o objetivo de esclarecer se a ação das drogas antiarrítmicas no limiar de estimulação, na amplitude da onda R (sensibilidade) endocárdica e no ritmo de escape tinha importância clínica. Huang e col⁸ avaliaram a ação de sete drogas antiarrítmicas (procaínamida, lidocaína, tocaínide, flecaínide, propranolol, amiodarona e verapamil) no limiar crônico de estimulação ventricular, em cães. Não encontraram qualquer efeito significativo em relação ao limiar de estimulação e amplitude da onda R endocárdica com o uso oral ou endovenoso dessas drogas.

Tabela V - Modificações esperadas na função sinusal e intervalos básicos com uso das drogas das classes II,II e IV e digital.

	II	III	IV	Digital
Função sinusal	↓	↓	=**	= ↓
Intervalo P-A	=	=	=	=
Intervalo A-H	↑	↑	↑	↑
Intervalo H-V	=	=	=	=
Duração QRS	=	=	=	=
Intervalo QT	=*	↑↑	=	↓

* O uso crônico de beta-bloqueadores pode levar a aumento do intervalo QT
** A bradicardia sinusal está associada a presença de disfunção sinusal.

Tabela IV - Modificações esperadas na função sinusal e nos intervalos básicos com uso das drogas da classe I.

	IA	IB	IC
Função sinusal	=*	=*	↓
Intervalo P-A	↑	=	↑
Intervalo A-H	= ou ↓ (= ↓)	=	↑
Intervalo H-V	↑	=	↑
Duração QRS	↑	=	↑
Intervalo QT	↑	↓	↑

* Pode haver bradicardia nos pacientes com disfunção sinusal

Estudos clínicos em portadores de MP definitivo têm sido contraditórios. Assim, Preston e col⁹ não acharam modificações significativas no limiar de estimulação de pacientes em uso de procaína, lidocaína e quinidina. Nielsen¹⁰ não observou modificação no limiar de estimulação agudo e crônico, após uso de amiodarona oral. Doenecke e col¹¹ observaram aumento de 40% no limiar de estimulação após uso de propranolol EV entre o terceiro e quinto dia após o implante do MP. Hellestrand e col^{12,13} documentaram aumento agudo e crônico do limiar de estimulação ventricular após uso de flecaínide. O maior aumento (200%) foi nos pacientes com MP definitivo, recebendo flecaínide oral cronicamente.

A perda de comando do MP e a perda de sensibilidade pelo aparelho (undersensing) foram descritas somente na intoxicação medicamentosa com procaína¹⁴ e disopiramidais e na associação entre várias drogas antiarrítmicas (disopiramida, procaína e amiodarona)¹⁶. Algumas dessas situações foram tratadas com sucesso, restaurando o comando e a sensibilidade do MP, após a infusão de bicarbonato, lactado de sódio e isoproterenol^{14,15}.

Em relação à ação depressora das drogas antiarrítmicas nos ritmos de escape, observaram-se também divergências entre as investigações realizadas em animais e seres humanos. Cosin e col¹⁷ investigaram a ação de drogas antiarrítmicas em cães anestesiados nos quais se induziu bloqueio atrioventricular total (BAVT). Não foi demonstrada modificação significativa na frequência do ritmo de escape após infusão de procaína, lidocaína, disopiramida, quinidina e propranolol. Houve aumento na frequência do ritmo de escape com o uso de verapamil EV.

Aravindaksham e col¹⁸ administraram lidocaína (EV) em 18 pacientes portadores de BAVT pós-hisiano e documentaram modificações no ritmo de escape. Em 40% dos pacientes, houve queda abrupta da frequência do ritmo de escape devido a bloqueio de saída 2:1 OU 3:1. Kwo e Reddy¹⁹ administraram lidocaína endovenosa a 10 pacientes com BAVT pré-hisiano. Em 7 pacientes (grupo I), o bloqueio não foi relacionado a infarto agudo do miocárdio, em 3 (grupo II), o bloqueio foi secundário a IAM inferior. No grupo I a lidocaína não provocou alterações significativas no ritmo de escape, porém no grupo II houve bradicardia severa e assistolia. Concluíram que existe risco na administração de lidocaína a pacientes com BAVT e ritmo de escape, com QRS alargado, ou na fase aguda do infarto do miocárdio, mesmo que o QRS seja estreito.

Interação entre Drogas Antiarrítmicas e o Modo de Estimulação do Marcapasso

Síndromes Bradicárdicas

Talvez a interação clínica mais importante entre drogas e MP na síndrome bradicárdica seja decorrente das modificações provocadas pelas drogas antiarrítmicas na

função do nó sinusal-condução pelo nó AV e sistema His-Purkinje. Essas modificações podem limitar o modo de estimulação e, por vezes, interferir no modo de estimulação previamente estabelecido (interação negativa). Por outro lado, podem ser indispensáveis no controle das arritmias associadas às síndromes bradicárdicas ou na presença de condução retrógrada V-A indesejável (interação positiva).

As várias drogas antiarrítmicas, incluindo o digital, têm maior ou menor ação depressora na função do nó sinusal (tab. IV e V). Nos pacientes com função sinusal normal, a bradicardia secundária a drogas como beta bloqueadores, amiodarona e propafenona está relacionada à ação antiadrenérgica. O digital provoca bradicardia sinusal por ação indireta, através do aumento do tônus vagal, ou por indução de bloqueio sinoatrial, próximo de níveis tóxicos²⁰. Em presença de doença do nó sinusal, as outras drogas também têm efeito depressor. Drogas do grupo Ia, principalmente quinidina e disopiramida que, normalmente, exercem efeito depressor atenuado pela ação anticolinérgica secundária, apresentam nesse caso manifestação predominante depressora. Drogas do grupo Ib, IC e IV podem também agravar a bradicardia sinusal pré-existente¹². Portanto, em pacientes que têm indicação de MP de dupla câmara deve-se evitar o uso de modo VDD na possibilidade de disfunção sinusal precipitada por drogas, pois fatalmente o MP funcionará em VVI. O melhor modo de estimulação nesse caso é o DDD.

Pacientes portadores de disfunção do nó sinusal sintomática e condução AV aparentemente normal, antes de serem submetidos a implante de MP-AAI, devem ser submetidos a avaliação da função do nó AV, para afastar a possibilidade de disfunção binodal, principalmente se necessitarem de drogas como digital, propranolol, propafenona e amiodarona. Na presença de bloqueio bifascicular associado, a reserva do sistema His-Purkinje deve ser avaliada através de estudo eletrofisiológico. A duração do intervalo H-V deve ser avaliada: 1) em ritmo sinusal; 2) após estimulação atrial contínua; 3) após infusão de drogas do grupo I. Intervalo H-V, maior ou igual a 70ms, bloqueio pós-hisiano com frequência atrial menor que 130 bpm, alongamento do intervalo H-V em mais de 100 ms ou indução de bloqueio de 2º ou 3º grau, pós-hisiano, após o uso da droga, contra-indicam esse modo de estimulação. Indicar MP-VVI ou DDD.

Em relação aos sistemas de dupla câmara com modo de estimulação DDD, lembra que as drogas antiarrítmicas podem retardar a condução ventrículo-atrial, quando presente, e predispor à taquicardia mediada pelo marcapasso²¹. Se houver taquicardia mediada após uso de drogas do grupo Ia ou Ic, não controladas com a reprogramação do período refratário atrial, tentar uma droga do grupo Ib ou reprogramar o MP para modo DVI.

Uma interação muito freqüente entre drogas antiarrítmicas e marcapasso é na síndrome bradi-taqui. Embora o MP atrial pareça reduzir o desenvolvimento da fibrilação atrial crônica em relação ao MP ventricu-

lar²², 40% dos pacientes necessitam utilizar pelo menos uma droga na tentativa de controlar as crises de taquiarritmia²³. O MP atrial, além de regularizar a atividade elétrica atrial, faz a profilaxia da bradicardia sinusal severa que pode ser induzida pela droga antiarrítmica.

Pacientes portadores de MP-VVI que apresentam síndrome de MP, devido à condução retrógrada V-A 1:1, podem beneficiar-se sintomaticamente com a associação de drogas que dificultam a condução V-A, como digital, amiodarona e verapamil²⁴. No entanto, observamos alguns pacientes que inicialmente não apresentavam síndrome do MP e tinham condução VA intermitente e que, com o uso da amiodarona, passaram a apresentar bradicardia sinusal, condução VA 1:1 persistente e manifestações de insuficiência cardíaca.

Síndromes Taquicárdicas

O desenvolvimento da técnica de estimulação programada, associada ao registro eletrocardiográfico com múltiplas derivações simultâneas, periféricas e intracavitárias possibilitou a compreensão dos vários mecanismos envolvidos nas taquicardias supraventriculares. O reconhecimento das taquicardias reentrantes e a individualização das vias envolvidas no circuito tornou não só a terapêutica farmacológica mais racional, como possibilitou o uso de técnicas não farmacológicas, como a ablação cirúrgica, ablação por cateter e o MP antitaquicardia. Este último está indicado nos pacientes portadores de taquicardias juncionais reentrantes (nodais ou atrioventriculares) refratários à medicação antiarrítmica, sem condição clínica para o tratamento cirúrgico e nos quais o marcapasso possa interromper de forma constante (mais de cem vezes) a taquicardia induzida, sem degeneração para fibrilação atrial, em avaliação pré-implante definitivo²⁵.

Existem, basicamente, dois processos de ativação dos marcapassos: um, pelo próprio paciente, através de um programador externo (radiofrequência); outro automático, no qual o aparelho reconhece a taquicardia e ativa o programa antitaquicardia. Vale lembrar que, apesar de toda técnica utilizada, pode haver insucesso na interrupção da taquicardia, ou degeneração em fibrilação atrial durante a tentativa de interrupção. Esse último problema contra-indica o MP antitaquicardia nos pacientes portadores de síndrome de WPW que podem, durante fibrilação atrial, apresentar resposta ventricular excessivamente rápida.

Spurrell e col²⁵ utilizaram, em 13 pacientes, aparelhos ativados automaticamente, com programa de um ou dois extra-estímulos e encurtamento progressivo dos intervalos de acoplamento até a interrupção da taquicardia, com retenção na memória do acoplamento de sucesso, para utilizá-lo na próxima crise. Durante o acompanhamento clínico de 1 a 36 meses, dois pacientes apresentaram insucesso na interrupção da taquicardia, provavelmente porque as crises foram desencadeadas durante atividade física e a “janela” da taquicardia ficou muito estreita.

Esses pacientes foram controlados com a associação de metoprolol, que tornou as taquicardias mais lentas. Um outro paciente apresentou fibrilação atrial durante as tentativas de interrupção e foi controlado com quinidina.

No grupo de Fisher e col²⁵, 15 pacientes com taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) portadores de MP antitaquicardia foram seguidos por 68 + 45 meses. Nesse período, todos os pacientes necessitaram usar drogas antiarrítmicas associadas. Três desenvolveram fibrilação atrial e foram submetidos a ablação da junção AV após 20, 64 e 100 meses.

Outros autores^{27,31} que utilizaram MP antitaquicardia para controlar o TPSV refratárias, necessitaram administrar associadamente drogas antiarrítmicas, em 20 a 60% dos pacientes, para obter controle clínico adequado.

Nos pacientes com taquicardia ventricular monomórfica sustentada, a estimulação programada também pode restaurar o ritmo sinusal. Porém, sempre há o risco de aceleração e degeneração em fibrilação ventricular.

O sucesso da reversão está relacionado, principalmente, com a frequência da taquicardia e a técnica de estimulação aplicada. Mason e Winckle³² demonstraram que a técnica de “rajada” foi a mais efetiva. No entanto, 32% dos pacientes tiveram aceleração da taquicardia com deterioração hemodinâmica, necessitando cardioversão elétrica.

Keren e col³³ estudaram 31 pacientes com taquicardia ventricular monomórfica sustentada (TVS). Em 30 deles, a TVS foi reproduzida com frequência cardíaca média de 252 ± 15 bpm. Com a técnica de “entrainment”, obtiveram reversão em 27% dos casos, resultado semelhante ao obtido com a técnica de “rajada”. Trinta e sete por cento dos pacientes tiveram a TVS acelerada após a rajada e 47% do total necessitaram de desfibrilação elétrica. Correlacionando a frequência da taquicardia ventricular com a incidência de reversão, aceleração e desfibrilação elétrica, observaram o seguinte: a) com frequência entre 150 e 200 bpm, sucesso em 96% (22/23) dos casos, somente um necessitando desfibrilação; b) frequência entre 201 e 250 bpm, sucesso em 45% (10/22); em 12 casos foi necessária desfibrilação; c) quando a frequência variou entre 251 e 325 bpm, 63% dos episódios necessitaram de desfibrilação; somente seis episódios em 30 puderam ser interrompidos com marcapassos. Após a introdução de lorcaínide, houve redução da frequência cardíaca média de 250 bpm para 203 bpm e o sucesso da interrupção com marcapasso aumentou de 30 para 71%. A lidocaína, que não mudou a frequência cardíaca média significativamente (259 para 252 bpm), não modificou o perceptual de interrupção (30%).

Roy e col³⁴ analisaram o modo de interrupção da TVS com o comprimento do ciclo, em 123 pacientes. Foi utilizada a técnica de extra-estímulos isolados, inicialmente um, subsequentemente dois ou três, ou estimulação rápida. O índice de sucesso pare a técnica aplicada (1-2-3 estimulação rápida), foi, respectiva-

mente, 27%, 65%, 44% e 76% e a incidência de aceleração da taquicardia ventricular foi 1,2%; 3,2%; 13% e 35%. A eficácia da procaínamida em determinar a TVS foi avaliada em 23 pacientes, nos quais a droga falhou em prevenir a reindução da taquicardia ventricular. A dose média de procaínamida administrada foi 1,595 mg e o ciclo médio da taquicardia ventricular passou de 280 para 392 ms. Em 30% dos casos, o modo de interrupção não foi modificado com o aumento do ciclo em 49 ± 42 ms. Em 26%, a interrupção foi mais difícil com o aumento do ciclo de 142 ± 108 ms. Em um desses pacientes, o ciclo passou de 175 para 600 ms, tornando a taquicardia incessante, não podendo ser interrompida com estimulação programada ou cardioversão elétrica. Em 44% dos pacientes, a interrupção foi mais fácil com o aumento do ciclo em 138 ± 110 ms.

Em conclusão, a estimulação programada pode interromper as taquicardias ventriculares em torno de 70% dos casos. A técnica de extra-estímulos é eficaz com ciclos maiores de 300 ms; abaixo desse valor, geralmente é necessário utilizar estimulação rápida, com maior probabilidade de aceleração da taquicardia. Embora a procaínamida alongue o ciclo da taquicardia ventricular e facilite sua interrupção, em 1/4 dos casos a interrupção pode tornar-se difícil após a infusão da droga. Flecaínide e propafenona são as drogas que provocam os maiores alongamentos de ciclos da TVS. Esse fenômeno está associado a dois problemas; 1) tais drogas podem diminuir a frequência da taquicardia abaixo do limiar de reconhecimento do MP antitaquicardia, limitando o seu uso; 2) transformam a TVS em uma forma incessante, refratária aos vários métodos de estimulação programada e às vezes a cardioversão elétrica (CVE).

Apesar dos numerosos métodos de estimulação programada utilizados na interrupção das taquicardias ventriculares, nenhum deles tem sucesso absoluto, mesmo com associação medicamentosa. Existe sempre o risco de aceleração da taquicardia quando o MP é ativado. Como muitas mortes súbitas não são documentadas, existe sempre a possibilidade de que a degeneração da taquicardia ventricular pela estimulação artificial tenha sido a causa do óbito. No entanto, alguns pacientes podem beneficiar-se dessa terapêutica quando teem selecionados³⁵. Os MP antitaquicardia devem ampliar sua indicação nas taquicardias ventriculares com a associação de um sistema de segurança, como o cardioversor/desfibrilador acoplado.

O cardioversor-desfibrilador, automático implantável já vem sendo usado desde 1980³⁶ e a redução da incidência de morte súbita, relacionada à arritmia, tem sido substancial³⁷. Frequentemente, esses pacientes fazem uso de drogas antiarrítmicas na tentativa de diminuir o número de crises e a utilização do aparelho. Porém, drogas como quinidina, hidantal, lidocaina^{34,38,39}, flecaínide^{12,40-42} e amiodarona³⁰ podem elevar excessivamente o limiar de desfibrilação ventricular, tornando a fibrilação ventricular mais difícil de ser

interrompida, necessitando de voltagens maiores e, por vezes, tornando-se refratária à desfibrilação elétrica. Essa situação clínica foi descrita com amiodarona⁴³ e flecaínide⁴¹, em pacientes com função ventricular esquerda deprimida. Em conclusão, a associação entre MP e drogas antiarrítmicas é uma situação clínica comum e frequentemente benéfica. As drogas podem interferir no limiar de estimulação e de sensibilidade, porém, manifestações clínicas são incomuns, exceto em casos de dose excessiva ou associações abusivas. É importante o conhecimento das modificações provocadas pelas drogas antiarrítmicas na função do nó sinusal, na condução AV e pelo sistema His-Purkinje, para a seleção do melhor modo de estimulação do MP. A introdução de aparelhos com possibilidade de identificar taquicardias ventriculares, refratárias ao tratamento convencional, com possibilidade de cardioversão e desfibrilação automática, representará um grande avanço terapêutico em nosso meio. O manuseio das drogas antiarrítmicas nesses pacientes deverá ser realizado com muito critério, para evitar interações indesejáveis.

REFERÊNCIAS

1. Vaughan Williams EM—Classifications of antiarrhythmic drugs. In—Sandoe E, Flested-Jenses E, Olsen KM—Symposium on Cardiac arrhythmias. Sodaltealje. AB Astra, 1970, p. 449
2. Millar JS, Vaughan Williams EM—Pacemaker selectivity: influence on rabbit atria of ionic environment and of alinidine, a possible action antagonist. *Cardiovasc Res*, 15: 335, 1981
3. Vaughan Williams EM—Subgroup of class I antiarrhythmic drugs *Eur Heart J*, 5: 96, 1984
4. Singh BN, Hanswirth O—Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J*, 87: 367, 1974.
5. Singh BN, Vaughan Williams EM—A third class of antiarrhythmic action. Effects on atrial and ventricular intracellular potentials, and other pharmacological actions on cardiac muscle, of MH 1999 and AH 3474. *Br J Pharmacol*, 39: 675, 1970.
6. Singh BN, Vaughan Williams EM—The effect of amiodarone, a new antiarrhythmic drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol*, 39: 657, 1970.
7. Hondenghem L, Katzung BG—Test of a model of antiarrhythmic drug action. Effect of quinidine and lidocaine on myocardial conduction. *Circulation*, 61: 1217, 1980.
8. Huang SK, Hedberg PS, Marcus FI—Effects of antiarrhythmic drugs on the chronic pacing threshold and the endocardial R wave amplitude in the conscious dog. *Pace*, 9: 660, 1986.
9. Preston T, Judje R—Alteration of pacemaker threshold by drugs and physiological factors. *Ann N Y Acad Sci*, 167: 686, 1969.
10. Nielsen AP, Griffin JC, Herre JM, Luck JC, Mann DE, Cashion WR, Spencer WH, Schuenemeyer TD, Magro S, Wyndham CR — Effect of amiodarone on acute and chronic pacing thresholds. *Pace*, 7: 462, 1984.
11. Doenecke P, Flothner R, Rettig G—Studies of short and long term threshold changes. In Schaldach M, Furman S. (eds)—*Advances in Pacemaker Technology*. Berlin. Springer Verlag, 1975, p. 283.
12. Hellestrand KJ, Nathan AW, Bexton RS—Electrophysiological effects of flecaínide acetate on sinus node function, anomalous atrioventricular connections, and pacemaker thresholds. *Am J Cardiol*, 53: 30B, 1984.
13. Hellestrand KJ, Burnett PJ, Milne JR, Bexton RS, Nathan AW, Camm AJ—Effects of the antiarrhythmic agent flecaínide acetate on acute and chronic pacing thresholds. *Pace*, 6: 892, 1983.
14. Gay R, Brown D—Pacemaker failure due to procaínamide toxicity. *Am J Cardiol*, 34: 728, 1974.
15. Hayler AM, Holf DW, Volans GN—Fatal overdose with disopyramide. *Lancet*, 6: 168, 1978.

16. Levick CE, Mizgala HF, Kerr CR—Failure to pace following. High dose antiarrhythmic therapy-reversal with isoproterenol. *Pace*, 7: 252, 1983.
17. Cosin J, Hernandez A, Callado V, Cabades A, Ferrando C, Salvador A—Antiarrhythmic drugs effects on ventricular subsidiary pacemakers in conscious dogs with chronic A—block. In Gómez PF—*Cardiac Pacing Electrophysiology Tachyarrhythmias Madrid*. Editorial Grouz, 1985 p. 47.
18. Arquindaksham V, Kwo CS, Gettes LS—Effect of lidocaine on scape in patients with complete atrioventricular block. A. Distal his bundle block. *Am J Cardiol*, 40, 177, 1977.
19. Kuo CS, Reddy CP—Effect of lidocaine on escape rate in patients with complete atrioventricular block: B. Proximal his bundle block. *Am J Cardiol*, 47: 1315, 1981.
20. Rosen MR—Cellular electrophysiology of digitalis toxicity. *J Am Coll Card*, 5 22A, 1985.
21. Reiffel JA, Coromilas J, Zimmerman JM, Sputnitz HM—Drug device interactions: clinical considerations. *Pace*, 8: 369, 1985.
22. Rosenquist M, Brandt J, Schüller H—Atrial versus ventricular pacing in sinus node disease: a treatment comparison study. *Am Heart J*, 111: 292, 1986.
23. Bellinder G, Nordlander R, Pehrsson SK, Astrom H—Atrial pacing in the management of sick sinus syndrome: long-term observation for conduction disturbances and supraventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart Jm* 7: 105, 1986.
24. Camilo V, Cunha JC, Rosário E, Fernandes F, Vagueiro C, Amram S—Pacemaker syndrome. Alternative therapeutic options. *Pace*, 10: Part II (ABJT), 1987.
25. Fisher JD, Johnston DR, Furman S, Waspe LE, Kim SG—Long term stability of antitachycardia devices. *Am J Cardiol*, 80: 1311, 1987.
26. Spurrel HAS, Nathan AW, Camm AJ—Clinical experience with implantable scanning tachycardia reversion pacemakers. *Pace*, 7: 1296, 1984.
27. Bertholet M, Demoulin JC, Waleffe A, Kulbertus H—Programmable extrastimulus pacing for long-term management of supraventricular and ventricular tachycardias: clinical experience in 16 patients. *Am Heart J*, 110: 582, 1985.
28. Sowton E—Clinical results with the tachilog antitachycardia pacemaker. *Pace*, 7: 1313, 1984.
29. Peters RW, Scheinman MM, Monday F, Jaqcobson L—Longterm management of recurrent paroximal tachycardia by cardiac burst pacing. *Pace*, 8: 35, 1985.
30. den Bulk K, Bertholet M, Brugada P, Bar FW, Demoulin JC, Waleffe A, Bakels N, Lindeman F, Bougeois I, Kulbertus HE, Wellens HJJ—Clinical experience with implantable devices for control of tachyarrhythmias. *Pace*, 548, 1984.
31. Portillo B, Medina-Ravell V, Portillo-Leon Castor M, Mejias J, Berkovits BV, Castellanos A—Treatment of drug resistant A-V imprecant tachycardias with multiprogramable dual demand AV sequential (DUI-MN) pacemakers. *Pace*, 5: 814, 1982.
32. Mason JW, Winkle RA—Electrode catheter arrhythmia induction in selection and assessment of antiarrhythmic drug therapy for ventricular tachycardia. *Circulation*, 58: 971, 1978.
33. Keren G, Miura DS, Somberg JC—Pacing termination of ventricular tachycardia: influence of antiarrhythmic-slowed ectopic rate. *Am Heart J*, 107: 638, 1984.
34. Roy D, Waxman HL, Buxton AE—Termination of ventricular tachycardia: Role of tachycardia cycle length. *Am J Cardiol*, 50: 1346, 1982.
35. Fisher JD, Kim SG, Mercado AD—Electrical devices for treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol*, 61: 45A, 1988.
36. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schamble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML—Termination of malignant ventricular arrhythmias with the implanted automatic defibrillation in human beings. *N Engl J Med*, 303, 322, 1980.
37. Gabry MD, Bradman R, Johnston D, Frame R, Kim SG, Warpe LE, Fisher JD, Furman S—Automatic implantable cardioverter defibrillator: Patient survival, battery longevity and shock delivery analysis. *JACC* 9, 1349, 1987.
38. Babbs CF—Alteration of defibrillation threshold by antiarrhythmic drugs: A theoretical framework. *Crit Care Med*, 9: 362, 1981.
39. Tacker Jr W, Niebauer MJ, Babbs CF—The effect of newer antiarrhythmic drugs on defibrillation threshold. *Crit Care Med*. 8: 177, 1980.
40. Livelli Jr ED, Ferrick KJ, Bigger JTJ—Mixed response to flecainide acetate. *J Am Coll Cardiol*, 3: 583, 1984.
41. Reid PR, Griffith LSC, Platia EV—Evaluation of flecainide acetate in the management of patients at risk of sudden cardiac death. *Am J Cardiol*, 53: 108B, 1984.
42. Leclerq JF, Coumel PH—La flecainide: un nouvel antiarrhythmique. *Arch Mal Coeur*, 76: 1218, 1983.
43. Fogoros RN—Amiodarone induced refractoriness to cardioversion. *Ann Intern Med*. 100: 699, 1984.