

# SINDROMA DO PORTADOR DE PACEMAKER

JOSÉ LEANDRO, LUÍS ELVAS, JOÃO CRISTOVÃO, LUÍS SEMEDO, LUÍS A. PROVIDÊNCIA  
Serviço de Cardiologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

## RESUMO

Os autores fazem uma revisão das causas e mecanismos do clássico e dos *novos* síndromas do portador de *pacemaker*.

## SUMMARY

### Pacemaker Syndrome

The authors review causes and mechanisms of old and *new* pacemaker syndromes.

## INTRODUÇÃO

O advento da era dos *pacemakers* (PM) permitiu reduzir de forma significativa a mortalidade em doentes com bradiarritmias severas. Após os primeiros seis meses, a mortalidade dos portadores de PM é semelhante à da população geral<sup>1,3</sup>. Os grandes avanços tecnológicos das últimas duas décadas, tornaram estes dispositivos mais perfeitos e mais complexos, com tradução na melhoria do bem estar e qualidade de vida dos seus portadores e permitiram, inclusivamente, alargar o leque de opções terapêuticas de determinadas taquiarritmias e até de certas cardiopatias cursando sem quaisquer disritmias. Sendo indiscutível o interesse pelo grande benefício que trouxeram, os PM não estão isentos, contudo, de criar alguns problemas e complicações sendo um deles o Síndrome do Portador de PM (SPP). A seguir, os autores fazem uma revisão das causas e mecanismos do clássico<sup>4</sup> e dos *novos* síndromas de portador de PM<sup>5</sup>.

### O SPP clássico

O conceito de SPP nasceu há cerca de 25 anos e foi definido por Ausubel e Furman como um complexo clínico de sinais e sintomas relacionados com um estado adverso hemodinâmico e electrofisiológico resultante da estimulação ventricular (modo VVI)<sup>4</sup>. Como será detalhadamente referido, uma actividade auriculo-ventricular (AV) desordenada e, particularmente, a presença de condução ventriculo-auricular (VA) mantida, constituem os mecanismos principais que levam ao seu aparecimento.

Permanece por determinar a dimensão exacta deste

problema em termos de diagnóstico, incidência, importância e identificação de doentes em risco de desenvolverem SPP.

Uma variedade de manifestações clínicas, com formas ligeiras a muito severas, e o seu aparecimento irregular tornam frequentemente difícil fazer o diagnóstico de SPP. Sintomas subtis e vagos dificultam ao médico e aos doentes estabelecer uma associação com o *pacemaker*, especialmente se os sintomas prévios à implantação eram dramáticos (síncope, por exemplo) e foram depois prontamente eliminados. Em adição, estes doentes são frequentemente idosos e sofrem de doenças que potencialmente podem ser responsáveis pelos sintomas observados. A *idade* é muitas vezes tida como a responsável pela sintomatologia vaga e inespecífica apresentada pelos mais velhos. Os sintomas no SPP podem variar desde subtis queixas de cansaço, fraqueza e adinamia, passando por dispneia de esforço, ortopneia, quadro de insuficiência cardíaca congestiva, pré-síncope e síncope, e ainda, sensação de aperto torácico e cervical, tosse, dor torácica e outros com carácter inespecífico de apresentação, nomeadamente em idosos. Os sinais existentes num doente com SPP podem ser os de insuficiência cardíaca mais ou menos grave, pressões arteriais permanentemente mais baixas que as habituais, queda da pressão arterial com o ortostatismo, onda *a* proeminente no pulso jugular e outros relacionados com diminuição do débito cardíaco.

As dificuldades objectivas usualmente encontradas no diagnóstico de SPP afectam inevitavelmente o conhecimento da sua verdadeira prevalência. A literatura contempla, na sua maioria, apenas os casos com sintomas e sinais clínicos severos e que habitualmente exigem

mudança do modo de estimulação. Quadros clínicos oligossintomáticos ou de instalação lenta e progressiva não foram habitualmente considerados. Tem sido referido que 5 a 20% dos doentes estimulados com dispositivos em modo VVI apresentam SPP clássico. Recentes estudos<sup>6,7</sup>, demonstraram que a sua incidência pode ser bem mais elevada que a anteriormente referida. Os casos mais óbvios corresponderão apenas à ponta de um grande *iceberg*. Sulke et al<sup>6</sup> concluiu que mais de 75% dos doentes *assintomáticos* se sentiam melhor após a mudança do modo de estimulação VVI para DDD, sugerindo a existência de um SPP sub-clínico. Também Heldman et al. estudaram a incidência de SPP em 40 doentes com PM de dupla câmara<sup>7</sup> e verificaram que 83% destes, quando temporariamente programados em modo VVI, desenvolviam ou exacerbavam os sintomas. Neste grupo sintomático, 42% dos indivíduos não toleravam mesmo este tipo de estimulação.

O tempo que medeia entre a implantação de pacemaker e o início dos sintomas é variável. O quadro clínico pode surgir quer imediatamente quer dias a anos após o começo da estimulação ventricular. Esta variabilidade pode ser devida a vários factores incluindo aparecimento tardio de condução VA, tratamento farmacológico concomitante ou progressão de doença cardíaca subjacente.

Os sistemas de estimulação unicamente ventricular têm a sua grande indicação nas situações de bradiarritmia e fibrilhação auricular crónica. No entanto, este modo de estimulação continua a ser frequentemente utilizado em outros tipos de bradicardia (BAV e Doença do nódulo sinusal). São vários os motivos desta popularidade em relação aos sistemas auriculares e de dupla câmara: maior facilidade de implantação, menor incidência de complicações (deslocamento do electrocateter, por exemplo) e são geralmente mais baratos e de maior facilidade de seguimento e programação. Tem-se argumentado, ainda, que as vantagens dos sistemas sequenciais AV, podem ser mínimas quando utilizados em indivíduos fisicamente pouco activos ou naqueles em que a bradicardia surge de forma esporádica. Igualmente se pode questionar a utilização de sistemas de dupla câmara complexos e dispendiosos em indivíduos com curta esperança de vida, devido, por exemplo, a neoplasia ou idade muito avançada. Contudo, muitos destes doentes possuem disfunção ventricular esquerda, sistólica ou diastólica, de etiologia variada e que beneficiam particularmente do contributo da aurícula e da activação e contracção coordenadas das aurículas e ventrículos. Nos doentes idosos parece mesmo maior a probabilidade de ocorrência de SPP<sup>8</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao desenvolvimento do SPP podem ser vários: 1 – diminuição do débito cardíaco (em cerca de 20 a 30%) por perda da contribuição da contracção auricular no enchimento ventricular<sup>5</sup>; 2 – dissociação AV com produção esporádica, mais ou menos frequente, de contracções auriculares (simultâneas com as ventriculares) contra válvulas AV fechadas o que leva à existência de ondas *a* em canhão<sup>5</sup> nos territórios venosos sistémicos e pulmonares; 3 – condução VA<sup>5</sup>, em que as aurículas activadas retrogradamente após os ventrículos se contraem contra válvulas

AV encerradas, o sangue flui no sentido retrógrado (para as veias pulmonares e sistémicas), a pressão média em ambas as aurículas aumenta e o contributo auricular para o enchimento ventricular perde-se; 4 – o aumento das pressões nas aurículas, por assincronismo AV ou condução VA, leva à sua distensão e conseqüente activação de receptores auriculares de estiramento, com produção de factores vasoactivos, nomeadamente o factor natriurético auricular (FNA)<sup>9-14</sup> e activação de um reflexo vasodilatador neuro-humoral<sup>15</sup>. Por esta última razão evocada compreende-se que o tratamento de sintomas e sinais de insuficiência cardíaca com vasodilatadores em doentes com SPP pode precipitá-lo ou agravá-lo. Os mecanismos compensatórios tendentes a aumentar a resistência vascular periférica em resposta à hipotensão estão atenuados. A responsabilidade do FNA na génese do SPP ainda não está de todo esclarecida. É possível que um nível elevado de FNA seja reconhecido mais como marcador do que como agente causal<sup>16</sup>.

A presença de condução VA acompanha-se de activação auricular no sentido oposto ao normal, resultando alterações hemodinâmicas mais profundas do que a simples perda do sincronismo AV. Estima-se que cerca de 15% dos portadores de PM ventricular com condução VA íntegra desenvolvem SPP, sendo metade dos casos com formas clínicas maior<sup>4,5,17,18</sup>. A condução VA é mais frequente nos doentes com doença do nódulo sinusal e síndrome do seio carotídeo (70 a 80%) que nos doentes com BAV parcial ou total (30 a 40%)<sup>19</sup>. Deste modo, a condução VA pode estar presente em cerca de 40-50% de todos os candidatos a implantação de PM. Os doentes com doença do nódulo sinusal contam-se entre os mais susceptíveis de desenvolver SPP e outras complicações na presença de estimulação em VVI.

A sístole auricular participa no normal mecanismo de encerramento das válvulas AV, ao aumentar a pressão ventricular no final da diástole e conseqüentemente permitir uma aproximação dos folhetos antes ou no início da sístole ventricular. Contudo, não tem sido consistentemente referido que a magnitude da regurgitação valvular decorrente da estimulação ventricular seja relevante para o aparecimento de SPP.

O aparecimento de sistemas de estimulação ventricular capazes de aumentar a frequência de estimulação com o esforço (VVIR) representou, sem dúvida, outro grande avanço tecnológico ao permitir solucionar a questão da incompetência cronotrópica. Contudo, e pelos mesmos motivos, são igualmente susceptíveis de provocar SPP.

Não é fácil prever o aparecimento de SPP antes da implantação. A presença de condução VA intacta ou uma queda da pressão arterial superior ou igual a 20 mm Hg (com ou sem condução VA), testados durante a estimulação ventricular na altura da implantação, tornam mais provável o desenvolvimento de SPP<sup>20</sup>. A ausência de queda significativa na pressão arterial não elimina, contudo, a possibilidade de ocorrência de SPP no futuro. Uma vez ocorrido, a melhor maneira de o solucionar é restabelecer o sincronismo AV. Reduzir a frequência de estimulação ventricular, por forma a permitir a entrada do ritmo próprio do doente durante o máximo período de

tempo possível, constitui, nos casos em que tal é permitido, uma medida habitualmente não satisfatória. A supressão farmacológica da condução VA não é recomendável.

O SPP parece, consideradas também as situações subclínicas, muito frequente e trata-se, para todos os efeitos, de uma condição iatrogénica. A melhor maneira de o evitar consiste na utilização inicial de dispositivos que permitam uma sequência de activação AV normal. Na verdade, é cada vez maior a tendência para usar o modo VVI apenas nas situações de fibrilhação auricular crónica e, quando muito, nas bradicardias de ocorrência esporádica. O aparecimento de sistemas VDD de cateter único, isto é, com estimulação ventricular desencadeada pela onda P sinusal detectada por um sensor situado no mesmo cateter ao nível da aurícula, permitiu usufruir das vantagens de um PM de dupla câmara em associação com as facilidades de implantação de um VVI. A implantação destes sistemas está, todavia, limitada aos doentes com BAV e função sinusal normal.

### Os Novos SPP

Recentemente Schuller e Brandt propuseram a seguinte redefinição: o SPP refere-se a sintomas e sinais presentes num doente portador de PM causados por um *timing* inadequado das contracções auriculares e ventriculares<sup>5</sup>. Este conceito actualizado permite englobar várias outras situações (*Quadro 1*) até agora excluídas e que têm em comum uma imperfeita sequência de activação AV. Assim, doentes com sistemas de estimulação auricular ou de dupla câmara podem, igualmente, e apesar de permitirem activação cardíaca AV sequencial, ter queixas motivadas por inadequado sincronismo AV.

Nos sistemas auriculares com resposta da frequência de estimulação ao esforço (AAIR) pode ocorrer uma inadequada resposta cronotrópica dependente da função R do sistema, por exagerada, em relação ao grau de exercício. O aumento da frequência cardíaca é desproporcional à actividade adrenérgica, não havendo, como consequência, o correspondente encurtamento fisiológico do tempo de condução AV. Isto leva a um intervalo PR demasiado longo para a frequência cardíaca, podendo dar origem a contracções auriculares contra válvulas AV fechadas<sup>21-23</sup>. Este mecanismo de SPP não ocorre nos sistemas AAIR. Parece lógico, pois, que fármacos cardioactivos depressores da condução AV sejam usados com cuidado nos

doentes com pacemaker em modo AAIR<sup>23-25</sup>. Os bloqueadores B-adrenérgicos e os antiarrítmicos da classe I foram já relacionados com o inapropriado encurtamento do intervalo PR num estudo de Mabo et al<sup>21</sup>.

Uma situação similar à anteriormente descrita pode também ocorrer em sistemas de dupla câmara (VDD, VDDR, DDD, DDDR) com intervalo AV incorrectamente programado ou sem intervalo AV adaptável à frequência cardíaca. Tal acontece se o intervalo AV não sofrer o necessário e apropriado encurtamento fisiológico quando a frequência cardíaca aumenta, por exercício ou outra causa.

Outro mecanismo potencialmente gerador de SPP resulta de um eventual atraso da sístole da aurícula esquerda, dependente essencialmente de um atraso de condução interauricular em presença de grave doença das aurículas ou de tratamento com drogas que retardam a condução interauricular. Como se sabe, é no lado direito do coração que se processam as funções de detecção e estimulação, mas é desejável uma correcta sequência de activação do lado esquerdo para que não haja compromisso hemodinâmico. Pode haver então SPP em doente com sistema a operar em dupla câmara e intervalo AV correctamente programado porque a aurícula esquerda pode ser activada com atraso tal, que se contraí tardiamente em relação à sístole mecânica do ventrículo esquerdo, por vezes, em casos extremos, após este<sup>26-28</sup>, já que o mesmo depende da activação do ventrículo direito para se contrair e não da activação da aurícula. Esta situação também pode existir em doentes portadores de PM em modo AAIR. O mecanismo descrito pode apenas ocorrer durante o esforço físico: um sistema funcionando adequadamente em condições basais de repouso pode deixar de o ser no exercício se o mesmo possuir um intervalo AV adaptativo. Assim, e na presença de um atraso de condução interauricular que permanece com frequências cardíacas mais elevadas, o intervalo AV que em repouso permitia a chegada atempada do estímulo à aurícula esquerda, ao diminuir no exercício, leva a uma estimulação do ventrículo esquerdo relativamente precoce em relação à da aurícula esquerda.

Aliado ao conceito de bloqueio de alto grau interauricular nasce necessariamente também o da ressincronização permanente das aurículas<sup>29-32</sup> e consequente aparecimento de sistemas usando dois eléctrodos auriculares: um colocado na aurícula direita e outro no seio coroná-

### Quadro 1 – Novas causas do síndrome de portador de pacemaker

- 1 – AAIR no esforço: encurtamento insuficiente do intervalo PR.
- 2 – VDD, VDDR, DDD, DDDR no esforço: taquicardia sinusal com longo intervalo AV
- 3 – DDI, DDD, DDIR, DDDR: atraso marcado da activação auricular esquerda em repouso ou no esforço.
- 4 – VDD, VDDR: ritmo sinusal em repouso mais lento que a frequência de estimulação inferior programada.
- 5 – VDDR no esforço: conversão ao modo VVIR por incompetência cronotrópica do nódulo sinusal.
- 6 – DDI, DDIR: conversão ao modo VVI se a frequência sinusal exceder a frequência inferior programada
- 7 – DDIR no esforço: conversão a VVIR se a frequência sinusal excede a desencadeada pelo sensor.
- 8 – DVI: frequência auricular espontânea mais alta que a frequência inferior programada
- 9 – DDI, DDD, DDIR, DDDR no esforço ou no repouso por condução retrógrada VA repetitiva sem reentrada.
- 10 – Mudança automática do modo de dupla câmara a câmara ventricular única (fase de substituição electiva, interferências externas, mecanismo de protecção contra taquiarritmias supraventriculares)

rio. Eventualmente, nesta situação, poderia prescindir-se do eléctrodo na AD permanecendo apenas o da estimulação da AE no seio coronário.

Os sistemas VDD e VDDR detectam a actividade eléctrica da aurícula mas não permitem a sua estimulação. Quando a frequência sinusal do doente desce abaixo da frequência inferior programada do gerador entram em funcionamento, respectivamente, em modo VVI e VVIR e, conseqüentemente, com potencialidades para desenvolverem um SPP clássico<sup>33,34</sup>.

Uma situação inversa à descrita anteriormente para os sistemas VDDR também pode ocorrer. A resposta do sensor à actividade física pode resultar em aumento da frequência cardíaca, por estimulação ventricular, superior ao aumento da frequência sinusal resultante do estímulo adrenérgico, funcionando a partir de então em modo VVIR. Este evento surge quando a resposta do sistema de detecção do esforço é exagerada (programação inadequada) ou quando existe deficiente competência cronotrópica sinusal<sup>35</sup>.

O sincronismo AV no modo DDI, na presença de BAV, só é mantido se a frequência inferior programada exceder a frequência auricular espontânea. A situação inversa resulta em funcionamento do tipo VVI com dissociação AV, podendo eventualmente desencadear SPP. Uma situação semelhante pode ocorrer com pacemakers DDIR no esforço, se a frequência sinusal espontânea excede a desencadeada pelo sensor, funcionando então em modo VVIR. No modo DVI, em que a actividade auricular não é detectada, a sequência AV só é preservada se a frequência auricular espontânea for mais lenta que a frequência inferior de estimulação programada. A estimulação auricular compete com o ritmo espontâneo quando este é mais rápido. A sequência normal AV pode então perder-se.

Outra condição passível de provocar SPP, quando prolongada, consiste na presença de sincronismo VA repetitivo sem reentrada em sistemas DDD, DDI, DDDR ou DDIR<sup>36,37</sup>. Esta situação inicia-se por uma extra-sístole ventricular que activa retrogradamente a aurícula fora do seu período refractário. A onda P anómala gerada dá lugar a um novo período refractário auricular que torna o estímulo auricular do PM, surgido em tempo normal, ineficaz. O estímulo ventricular seguinte pode então gerar nova onda P retrógrada e assim sucessivamente. Esta situação é facilmente controlada aumentando o intervalo de escape auricular do PM (intervalo VA). A presença da função R pode levar ao aparecimento deste problema no esforço, já que esta promove o encurtamento do referido intervalo com frequências mais altas. Quer o sincronismo VA repetitivo sem reentrada, quer a taquicardia de reentrada por detecção de onda P retrógrada incluem-se na nova definição de SPP, embora a última situação seja classicamente considerada à parte<sup>37</sup>.

Mudanças de modo dos sistemas DDD ou DDDR para VVI ou VOO na fase de substituição electiva do gerador ou em resposta a determinados tipos de interferência podem igualmente desenvolver SPP em indivíduos susceptíveis. Alguns destes sistemas de dupla câmara têm, na presença de taquiarritmias auriculares, a possibilidade de

conversão automática ao modo VVI, VVIR, DDI ou DDIR, por forma a evitar a excessiva frequência de estimulação ventricular desencadeada pelo ritmo rápido auricular detectado. Este mecanismo de protecção pode, contudo, ser também prejudicial. No esforço, se a taquicardia sinusal resultante exceder a frequência de detecção de taquicardia programada, pode ocorrer SPP, por perda abrupta do sincronismo AV e da frequência de estimulação ventricular decorrentes da mudança automática de modo.

Existem duas situações, não relacionadas com PM, que podem produzir alterações hemodinâmicas e sintomas similares aos de um SPP: um acentuado BAV do 1º grau e um ritmo nodal mais rápido que a frequência auricular. Ambos os casos podem dar origem a contracção auricular após a ventricular, com repercussão hemodinâmica análoga à causada por condução retrógrada.

Longe vão os tempos em que os pacemakers ventriculares eram uma panaceia para todo o tipo de bradiarritmias. Os avanços tecnológicos têm permitido o desenvolvimento de dispositivos cada vez mais perfeitos e fisiológicos. Paralelamente, cada vez se exige melhor qualidade de vida aos seus portadores e daí a tendência para que o SPP tenha englobado e venha ainda a englobar situações anteriormente ignoradas pela sua discreta expressão clínica. Por exemplo, não são conhecidas as repercussões no desempenho cardíaco eventualmente resultantes da alteração da sequência da despolarização subsequente à estimulação no apêndice auricular e no ápex do ventrículo direito.

## CONCLUSÕES

O SPP consiste num quadro clínico de variável severidade resultante de alterações electrofisiológicas, hemodinâmicas e neuro-hormonais consequentes a uma inexistente ou inadequada sequência da activação AV no repouso e, ou no esforço. Embora o síndrome tenha classicamente sido referido em portadores de PM do tipo VVI, pode igualmente desenvolver-se com outros modos de estimulação. Os casos com manifestações clínicas mais severas, representam, certamente, apenas uma pequena fracção das situações de SPP. A escolha correcta do modo de estimulação e uma programação adequada permitem evitar ou corrigir esta entidade.

## BIBLIOGRAFIA

1. NOLAN SP, CRAMPTON RS, McGUIRE LB, et al: Factors influencing survival of patients with permanent cardiac pacemakers. *Ann Surg* 1977, 185:122-127
2. McGUIRE LB, O'BRIEN WM, NOLAN SP: Patient survival and instrument performance with permanent cardiac pacing. *JAMA* 1977, 237:558-561
3. GINKS W, LEATHAM A, SIDONS H: Prognosis of patients paced for chronic atrioventricular block. *Br Heart J* 1979, 41:633-636
4. AUSUBEL K, FURMAN S: The pacemaker syndrome. *Ann Intern Med* 1985, 103:420-429
5. SCHULLER H, BRANDT J: The pacemaker syndrome: Old and new causes. *Clin Cardiol* 1991, 14:336-340
6. SULKE N, DRITSAS A, BOSTOCK J, WELLS A, MORRIS R, SOWTON E: *Subclinical* pacemaker syndrome: a randomised study of symptom free patients with ventricular demand (VVI) pacemakers upgraded to dual chamber devices. *Br Heart J* 1992, 67:57-64

7. HELDEMAN D, MULVIHILL D, NGUYEN H, et al: True incidence of pacemaker syndrome. *PACE* 1990, 13:1742-1750
8. BUSH DE, FINUCANE TE: Permanent cardiac pacemakers in elderly. *J Am Geriatr Soc* 1994, 42(3):326-334
9. NOLL B, KRAPPE J, GOKE B, et al: Influence of pacing mode and rate on peripheral levels of atrial natriuretic peptide (ANP). *PACE* 1989, 12:1763-1768
10. BARATTO MT, BERTI S, CLERICO A, et al: Atrial natriuretic peptide during different pacing modes in a comparison with hemodynamic changes. *PACE* 1990, 13:432-440
11. STANGL K, WEIL J, SEITZ K, et al: Influence of AV synchrony on the plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in patients with total AV block. *PACE* 1988, 11:1176-1181
12. NAKAOTA H, KITAHARA Y, IMATAKA K, et al: Atrial natriuretic peptide with artificial pacemakers. *Am J Cardiol* 1987, 60:384-385
13. ELLENBOGEN KA, KAPADIA K, WALSH M, et al: Increase in plasma atrial natriuretic factor during ventriculoatrial pacing. *Am J Cardiol* 1989, 64:236-237
14. THEODORAKIS GN, KREMASTINOS DT, MARKIANOS M, et al: Total sympathetic activity and natriuretic factor levels in VVI and DDD pacing with different atrioventricular delays during daily activity and exercise. *Eur Heart J* 1992, 13:1477-1481
15. ELLENBOGEN KA, THAMES MD, MOHANTY PK: New insights into pacemaker syndrome gained from hemodynamic humoral and vascular responses during ventriculoatrial pacing. *Am J Cardiol* 1990, 65:53-59
16. VARDAS P, TRAVILL C, WILLIAMS T, et al: Effect of dual chamber pacing on raised plasma atrial natriuretic peptide concentrations in complete heart block. *Br Med J* 1988, 296:94
17. NICHIMURA RA, GERSH BJ, VLIESTRA RE, et al: Hemodynamic and symptomatic consequences of ventricular pacing. *PACE* 1982, 5:902-910
18. CHOEN SI, FRANK HA: Preservation of active atrial transport: An important clinical consideration in cardiac pacing. *Chest* 1982, 81:51-58
19. FURMAN S: Sensing and timing the cardiac electrogram. In Furman S, Hayes DI, Holmes DR (eds): *A Practice of Cardiac Pacing*: 2nd ed. Mount Kisco, NY, Futura, 1989, pp 79-114
20. DREIFUS LS, FISCH C, GRIFFIN JC, et al: Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic procedures (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol* 1991, 18:1-13
21. MABO P, POUILLOT C, KERMARREC A: Lack of physiological adaptation of the atrioventricular interval to heart rate in patients chronically paced in the AAIR mode. *PACE* 1991, 14:2133-2142
22. CLARKE M, ALLEN A: Rate responsive atrial pacing resulting in pacemaker syndrome (abstract). *PACE* 1987, 10:1209
23. DENDULK K, LINDEMANS FW, BRUGADA P, et al: Pacemaker syndrome with AAIR rate variable pacing. Importance of atrioventricular conduction properties, medication and pacemaker programmability. *PACE* 1988, 11:1226-1233
24. BRANDT J, FAHRAEUS T, OGAWA T, et al: Practical aspects of rate-adaptative atrial (AAIR) pacing. Clinical experience in 44 patients. *PACE* 1991, 14:1258-1264
25. EDELSTAM C, NORDLANDER B, WALLGREN E, et al: AAIR pacing and exercise. What happens to AV conduction (abstract). *PACE* 1990, 13:1193
26. SULKE AN, CHAMBERS JB, SOWTON E: The effect of atrioventricular delay programming in patients with DDDR pacemakers. *Eur Heart J* 1992, 13:464-472
27. WISH M, GOTTDIENER JS, COHEN AL, et al: M-mode echocardiograms for determination of optimal left atrial timing in patients with dual chamber pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 1988, 11:317-322
28. WISH M, FLETCHER RD, COHEN A: Hemodynamics of AV synchrony and rate. *J Electrophysiol* 1989, 3:170-175
29. DAUBERT C, RITTER P, MABO P, et al: AV delay optimization in DDD and DDDR pacing. In Barold SS, Mugica J (eds): *New Perspective in Cardiac Pacing 3*. Mount Kisco, NY, Futura, 1993, pp 259-287
30. DAUBERT C, BERDER V, MABO P, et al: Arrhythmia prevention by permanent atrial resynchronization in advanced interatrial blocks. *Circulation* 1990, 82(suppl III): III-181
31. DAUBERT C, MABO P, BERDER V, et al: Simultaneous dual atrial pacing in high degree interatrial block: Hemodynamic results. *Circulation* 1991, 82(suppl II): II-453
32. DAUBERT C, MABO P, BERDER V, et al: permanent dual atrium pacing in major interatrial conduction blocks. A four years experience. *PACE* 1993, 16:885
33. LEVINE PA, SEITZER JP, PIRZADA FA: The "pacemaker syndrome" in a properly functioning physiologic pacing system. *PACE* 1983, 6:279-282
34. ANTONIOLI GE, ANSANIL, BARBIERI D, et al: Italian multicenter study on a single lead VDD pacing system using a narrow atrial dipole spacing. *PACE* 1992, 15:1890-1893
35. LAU CP, TAI YT, LEUNG SK, et al: Improved aerobic capacity with single lead atrial synchronous pacing with a rate adaptative sensor (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1993, 21:383A
36. CHIEN WW, FOSTER E, PHILLIPS B, et al: Pacemaker syndrome in a patient with a DDD pacemaker for long QT syndrome. *PACE* 1991, 14:1209-1212
37. BAROLD SS: Repetitive reentrant and non-reentrant ventriculoatrial synchrony in dual chamber pacing. *Clin Cardiol* 1991, 14:754-763