

Artigo de Revisão de Literatura

Comparação entre pacing apical e septal no ventrículo direito

Comparison of apical and septal right ventricular pacing

Elisângela Candamba^{1*}, Garcia Matumona¹, Nuno Morujo^{1,2}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino de Cardiopneumologia, 1350-125, Lisboa, elisangelacandamba3164@esscvp.eu, cgarciamatumona3265@esscvp.eu, nmorujo@esscvp.eu

² Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca E.P.E., Serviço de Cardiologia, IC 19, 2720-276, Amadora, nmorujo@esscvp.eu

Em termos anatómicos o miocárdio é constituído por quatro câmaras: aurícula direita (AD), aurícula esquerda (AE), ventrículo direito (VD) e ventrículo esquerdo (VE). O ápex do VD, apesar de ser o local de eleição para estimulação cardíaca, a longo prazo apresenta efeitos adversos na função ventricular esquerda, uma vez que a ativação do miocárdio é feita de forma retrógrada e não fisiológica. A ativação retrógrada crónica repercute-se na redução progressiva da capacidade funcional do doente e no conseqüente aumento da classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA). Portanto, a necessidade de uma estimulação cardíaca mais fisiológica é indiscutível. Vários locais alternativos têm sido estudados – o sistema His-Purkinje, a câmara de saída do VD e o septo interventricular alto.

Este artigo de revisão tem como principal objetivo comparar as diferenças existentes entre a estimulação apical e septal no VD, com ênfase nas alterações hemodinâmicas, alguns parâmetros da função ventricular esquerda e a classe funcional da NYHA.

Atualmente verifica-se que o septo interventricular representa uma alternativa simples, prática e sem custos adicionais e com potenciais benefícios na redução dos efeitos deletérios observados na estimulação apical. Entretanto, as conclusões das diversas investigações realizadas confirmam que os benefícios da estimulação septal são superiores aos do *pacing* apical sobretudo em doentes com função sistólica do VE reduzida.

In anatomical terms the myocardium consists of four chambers: right atrium (RA), left atrium (LA), right ventricle (RV)

and left ventricle (LV). Although the RV apex is the location of choice for cardiac pacing, in long-term, it causes adverse effects on the left ventricular function, once the activation is performed in a retrograde and non-physiological manner. Chronic retrograde activation has repercussions of progressive reduction on the patient's functional capacity consequently increasing the New York Heart Association (NYHA) functional class. Therefore, the need for a more physiological pacing is undoubted. Several alternative locations have been studied – the His-Purkinje system, the outlet chamber of the RV and the interventricular high septum.

This review article aims to compare the differences between the apical and septal pacing in the RV, with emphasis in the hemodynamic changes, some parameters of the left ventricular function and NYHA functional class.

Currently, the interventricular septum is a simple alternative, practical and free of charges and with potential benefits in reducing the deleterious effects observed in apical pacing. However, the findings of the different investigations confirm that stimulation of the septum has more benefits than apical pacing mainly in patients with reduced LV systolic function.

PALAVRAS-CHAVE: *Pacing apical; pacing septal; pacing fisiol gico; locais alternativos de pacing no ventrículo direito.*

KEY WORDS: *Apical pacing; septal pacing; physiological pacing; alternative sites of right ventricle pacing.*

Submetido em 18 janeiro 2016; Aceite em 22 fevereiro 2016; Publicado em 29 julho 2016.

* **Correspondência:** Elisângela Candamba. **Email:** elisangelacandamba3164@esscvp.eu

INTRODUÇÃO

A implantação de *pacemaker* (PM) permanente é o tratamento de eleição para doentes com bloqueio auriculoventricular completo (BAVC) ou doença do nódulo sinusal (DNS). Durante muitos anos, os eletrocateres do VD eram colocados, preferencialmente, no ápex. No entanto, avanços tecnológicos na construo dos electrocateres e vários estudos têm vindo a demonstrar que a estimulação apical tem efeitos adversos em comparação com a estimulação em outros locais do VD^{1,2}.

As diferenças entre o *pacing* apical e em outros locais do VD são notáveis a médio e longo prazo. A contrao assíncrona inerente ao *pacing* apical reflete-se, de forma negativa, na funo sistólica do VE, resultando numa m  perfusão miocárdica e insuficiência card aca^{2,3}. Estas observaes levaram a

um interesse crescente na identificao de locais alternativos de estimulao com efeitos benéficos na contrao do VE. O septo, a câmara de saída do VD (CSVD) ou a estimulao direta no feixe de His têm sido os locais mais estudados como alternativa ao ápex, pois a proximidade desses locais ao sistema de conduo permite que a estimulao seja anterógrada e fisiológica, reduzindo a dessincronia durante a contrao³.

Conquanto, apesar de comprovados e reconhecidos os efeitos deletérios da estimulao apical, ainda há divergências quanto ao local ideal para a estimulao do VD. Alguns cientistas defendem que o *pacing* septal   prejudicial⁴; outros afirmam que a estimulao direta no feixe de His não poderá ser uma escolha pelo elevado risco de bloqueio auriculoventricular^{3,5}; há investigadores que defendem a estimulao septal em detrimento da apical^{2,6,7,8,11}.

De acordo com os artigos e estudos pesquisados, depreendemos que, o septo tem sido o local alvo de investigações como alternativa ao ápex. Desse modo, este artigo de revisão abordará as diferenças entre o *pacing* apical e septal.

METODOLOGIA

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na PubMed, MEDLINE, Google Academic e B-on, utilizando as seguintes palavras-chave: *right ventricle apical pacing, apical pacing, septal pacing, alternative sites of right ventricular pacing, physiological pacing*.

Foram recolhidos artigos em língua portuguesa, inglesa e francesa publicados entre 2000 e 2015. Após avaliação dos títulos, palavras-chave e resumos, foram incluídos na revisão todos os artigos que fizessem referência ao *pacing* no VD e locais alternativos de *pacing*. Também foram incluídos outros artigos referenciados nos artigos que foram selecionados. Estudos realizados em animais foram excluídos.

Através da pesquisa realizada foi encontrado um total de 402 artigos. Após a leitura do título e do resumo, foram excluídos 375 artigos por não se enquadrarem no tema. Os restantes 27 artigos que preenchiam os critérios de inclusão foram lidos na íntegra.

FISIOPATOLOGIA DO PACING APICAL NO VENTRÍCULO DIREITO

O ápex do VD é o local de estimulação que é usado mais frequentemente, uma vez que pode ser alcançado facilmente e permite, a longo prazo, a estabilidade do eletrocáteter. Além disso, garante limiares de estimulação seguros^{6,11}.

Genericamente, os efeitos negativos da estimulação apical foram atribuídos ao padrão de ativação elétrica e mecânica anormal dos ventrículos. Durante a estimulação apical, a propagação da onda elétrica é feita através do miocárdio e não pelo sistema de condução His-Purkinje. Além disso, não é apenas alterado o início da contração mecânica, mas também o seu padrão^{6,9-15}. Como resultado, durante a contração isovolumétrica, as células perto do local de

estimulação são precocemente ativadas e repolarizadas em relação às células mais afastadas do eletrodo^{3,10-15}.

Segundo a lei de Frank-Starling, os diferentes tempos de contração e relaxamento entre os miócitos leva ao aumento da força de contração das células mais afastadas do eletrodo resultando numa ativação cardíaca paradoxal, redução do volume de ejeção, redução do tempo de enchimento, diminuição da velocidade da onda E quando avaliado em *Doppler*, e no aumento do tempo de contração isovolumétrica. No eletrocardiograma observam-se complexos QRS alargados e padrão de bloqueio do ramo esquerdo^{6,9-15}.

A contração assíncrona dos ventrículos induz à redistribuição da massa cardíaca – *remodeling* ventricularque, por sua vez, causa dilatação e hipertrofia do VE. A insuficiência cardíaca (IC) e a fibrilhação auricular (FA), secundárias à regurgitação mitral são outras consequências da dessincronia. A ativação dos músculos papilares é feita de forma anormal provocando falhas na coaptação dos folhetos que, por sua vez, provoca regurgitação. A estimulação apical tem outras consequências: alteração da histopatologia miocárdica, indução de arritmias ventriculares ou a hiperativação do sistema nervoso simpático^{3,6,10-15}.

CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS DO PACING NO VENTRÍCULO DIREITO

O desenvolvimento dos sistemas de dupla câmara permitiu a sincronia aurículoventricular (AV), e estes sistemas foram rapidamente considerados como sendo o modo de *pacing* “fisiológico”^{6,9,15-16}. Porém, vários estudos randomizados mostraram que apesar da sincronia AV, os modos DDD/R e VVI/R não diferem na clínica do doente; verifica-se uma forte correlação entre a percentagem de *pacing* e o risco de FA e IC, nos dois modos de *pacing*^{6,9,15,18}.

Os efeitos deletérios do *pacing* apical no modo VVI/R são incontornáveis, apesar da redução dos sintomas ligados à bradicardia. Dos estudos citados por Laurens

Tops e colegas¹¹, os autores concluem que, o aumento da percentagem de *pacings* no VD resulta da redução do intervalo AV programado, no modo DDD/R; a quantidade exata de *pacings* que afeta de forma negativa o VD mantém-se pouco clara.

Os autores¹¹ acrescentam que, apesar de promover a sincronia AV, os efeitos adversos do modo DDD/R, podem ser evidenciados em alguns pacientes – doentes com perturbações na condução AV, patologia isquémica, dependentes de *pacemaker*, e doentes com fração de ejeção reduzida.

Antoine da Costa e colegas¹⁶ referem que a estimulação no VD tem impactos negativos a longo prazo na morbimortalidade em comparação ao *pacings* auricular. Referem ainda que, em vários estudos randomizados, o risco de disfunção do VE e o aumento da morbimortalidade estão diretamente ligados ao *pacings* no VD; embora os estudos referidos pelo autor não fizessem a distinção entre o *pacings* apical e septal.

Em contrapartida, a estimulação em câmara única na aurícula direita em pacientes com disfunção do nódulo sinusal preserva a função ventricular esquerda e reduz significativamente a incidência de FA em comparação com os sistemas de dupla câmara^{6,15,18}.

FISIOLOGIA DO PACING SEPTAL

Em certos casos, a estimulação no VD é inevitável pela ausência ou inviabilidade da condução AV, ou pela FA crónica; nestas situações, os estudos foram realizados no sentido de encontrar locais de estimulação ventricular que reduzam os efeitos adversos do *pacings* apical e melhorem a função hemodinâmica.

O *pacings* septal permite a captura do estímulo, tanto no septo como no sistema His-Purkinje. Desta forma há sincronia na ativação ventricular. A duração do QRS diminui com o aumento do limiar de estimulação, uma vez que, quanto maior a amplitude do sinal menor serão as falhas de captura no sistema His-Purkinje^{5,6, 10,18}.

Islem Sanaa e colegas⁸ citam o estudo realizado por

Occhetta e colegas, no qual foi feita a comparação entre o *pacings* apical e septal, em 16 pacientes com DDD. Após seis meses de estudo, Occhetta e colegas²⁰ demonstram que a estimulação septal estava associada a uma melhoria significativa na classe funcional da NYHA, na tolerância ao exercício, no *score* da qualidade de vida (QoL), na redução da gravidade da regurgitação mitral e tricúspide, e na redução do atraso mecânico interventricular. Após 21 meses, os limiares de estimulação mantiveram-se estáveis, a fração de ejeção manteve-se preservada, o que confirma que o *pacings* septal previne a disfunção do VE.

Os benefícios associados ao *pacings* septal remetem à sua fisiologia; ao invés do ápex, o início da despolarização ventricular ocorre na parede septal, onde normalmente começa o primeiro vetor de ativação. Portanto, a duração do QRS será mais curta em relação à estimulação apical e, a contração ventricular será teoricamente mais eficiente^{3,5,6,10-12,18-19}. Laurens Tops e colegas¹¹ afirmam que o septo possui bons limiares de estimulação e permite a estabilidade do eletrocáteter.

O grau de dependência de *pacings* pode limitar a escolha do local de estimulação (septal ou apical). Em doentes não dependentes é possível comprovar que o septo é o local ideal para *pacings*, uma vez que, podem ser observadas melhorias em vários parâmetros. Por outro lado, em doentes dependentes da estimulação no VD, são observadas diferenças significativas entre os dois locais¹⁹.

INFLUÊNCIA DO PACING APICAL E SEPTAL SOBRE A FUNÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO

Desde 1990 que têm sido realizados estudos e debates acerca dos locais alternativos para a estimulação ventricular direita^{17,20}. Atualmente, ainda não há unanimidade quanto ao local ideal para a estimulação do VD, cujos benefícios poderão ser visíveis a curto, médio e longo prazo.

Occhetta e colegas²⁰, em 2015 publicaram um estudo de coorte, retrospectivo, no qual avaliaram a segurança e a eficácia do *pacing* permanente no septo alto durante o *follow-up* a longo prazo, como alternativa ao *pacing* apical. Foram avaliadas três populações em simultâneo: a) grupo “SEPTAL *pacing*” - 244 pacientes com sistemas de câmara única ou dupla, com eletrocâter implantado no septo alto; e dois grupos controlo: b) grupo “NO *pacing*” - 22 pacientes com percentagem de *pacing* <20%; c) grupo “RVA *pacing*” - 33 pacientes com percentagem de *pacing* > 80%. Os sistemas de estimulação de ambos os grupos controlo variavam entre câmara dupla ou única e os eletrocâteres foram implantados no ápex do VD.

Os três grupos de estudo foram submetidos a uma avaliação completa: classe funcional da NYHA, QoL, eletrocardiografia de Holter (24 horas), teste de marcha seis minutos, ecocardiografia 2D, *standard*, no qual foram avaliados os volumes telessistólicos, telediastólicos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A classe funcional da NYHA melhorou nos grupos “NO *pacing*” e “SEPTAL *pacing*”, piorou no grupo de controlo “RVA *pacing*”. Não houve melhorias significativas na qualidade de vida nos três grupos. Os resultados do teste de marcha seis minutos, dos grupos “NO *pacing*” e “SEPTAL *pacing*”, foram melhores do que os do grupo com *pacing* > 80%. Os volumes e a fração de ejeção dos pacientes com reduzida percentagem de *pacing* não variaram ao longo do estudo. Por outro lado, o grupo com percentagem de *pacing* > 80% obteve valores de volumes muito elevados e reduzida fração de ejeção. Enquanto os valores dos volumes do grupo “SEPTAL *pacing*” foram semelhantes aos do grupo “NO *pacing*”, a fração de ejeção manteve-se preservada.

O estudo realizado pelo Centro de Estudos de Arritmologia de Novara (citado por Occhetta e colegas¹²) demonstrou que há uma forte correlação entre o local de *pacing* e o grau de dessincronia interventricular. A fração de ejeção, estatisticamente, não variou muito entre os grupos submetidos à estimulação apical e septal, apesar do ligeiro aumento no valor da fração de ejeção no *pacing* septal. Este apresenta melhor sincronia mecânica,

melhor função hemodinâmica, menor duração do QRS e, eletrofisiologicamente apresenta valores semelhantes ao *pacing* apical^{12,20,25}.

Victor e colegas (citados por Otaviano Silva Júnior¹³), publicaram um estudo prospetivo randomizado para avaliação da qualidade de vida e da função sistólica em 103 pacientes submetidos à implantação de *pacemaker* definitivo. Os doentes apresentavam insuficiência cardíaca congestiva, disfunção sistólica do VE (FE ≤40%) e FA crónica. Os autores citados, concluíram que a estimulação no septo alto diminui a duração do QRS, mas não melhora consistentemente o *score* da qualidade de vida nem a classe funcional do NYHA, quando comparados à estimulação apical. Hidekazu Tanaka e colegas²³ realizaram um estudo cujo objetivo foi avaliar a utilidade da tecnologia de imagem *Speckle tracking strain* em 3D na deteção precoce dos efeitos adversos do *pacing* apical. Nenhum dos pacientes envolvidos no estudo tinha FA e todos tinham a fração de ejeção > 50%. Os autores observaram que os efeitos deletérios do *pacing* apical, a dessincronia e a disfunção do miocárdio são observados apenas a longo prazo, uma vez que os doentes mantêm a fração de ejeção preservada. A nova técnica de imagem, *Speckle tracking strain* em 3D, permite a deteção precoce de alterações causadas pelo *pacing* apical, podendo ser uma mais valia na avaliação da disfunção global do VE.

Em 2009 foi realizado um estudo randomizado prospetivo, por Anselme e colegas⁴, em que os 43 pacientes envolvidos foram submetidos à ventriculografia com radionuclídeos a fim de avaliar a fração de ejeção do VD e VE. Após 16 meses de *follow-up* os autores verificaram que a fração de ejeção do VE reduziu, significativamente, nos pacientes com estimulação septal; em doentes com estimulação apical, a fração de ejeção manteve-se preservada. Quanto à fração de ejeção do VD não obtiveram diferenças significativas em ambos os locais de estimulação após a implantação do *pacemaker*. Com base nos valores da fração de ejeção do VE, os autores concluíram que a estimulação septal não apresenta vantagens e poderá ter efeitos adversos em relação à estimulação apical (VE - redução de 11%; VD - redução de 6%).

Juan Carlos Mateos e colegas¹⁰ realizaram um estudo cujo objetivo foi comparar as diferenças nos parâmetros eletrofisiológicos, entre a estimulação apical e septal, intrapaciente, para verificar se existem divergências que possam interferir na escolha do local de estimulação. A impedância, o limiar de estimulação, a amplitude da onda R, o eixo elétrico e a duração do QRS foram os parâmetros observados durante a investigação. Os autores concluíram que os limiares de estimulação septal eram ligeiramente inferiores, mas com pouco significado estatístico. O valor da onda R e as impedâncias não apresentaram diferenças estatísticas significativas. O eixo obtido na estimulação septal encontrava-se muito próximo do normal e com diferenças estatísticas relevantes em relação ao apical. A duração do QRS obtido na estimulação septal foi consideravelmente menor do que na estimulação apical. No entanto, os autores referem que não há objeções eletrofisiológicas que impeçam que a estimulação septal não seja realizada regularmente.

Existem outros estudos a decorrer sobre o mesmo tema, tal como o desenvolvido por Masih Rad e Kevin Vernooy²⁴, que teve início em abril de 2012. Como objetivos primários, os autores pretendem estudar o número de implantações bem sucedidas no septo, as alterações nos valores de sensing, *pacing* e impedância, o número de pacientes que apresentam complicações intra e p s-operatórias, ou associadas ao eletrocater. Nos objetivos secundários, os autores pretendem investigar parâmetros ecocardiográficos (função sistólica global - dP/dt máx, volume de ejeção do VE, *SPECKLE-tracking strain*), alterações na duração do QRS e alterações do vetor cardíaco.

Carmino Muto e colegas²⁵, em julho de 2015, terminaram um estudo que envolveu 408 doentes. Foram feitas comparações na dessincronia do VE, no número de internamentos devido à IC, na duração total da implantação, alterações da onda R no eletrocardiograma convencional (ECG), alterações absolutas na fração de ejeção do VE, sintomatologia e QoL. No entanto, os resultados finais desta investigação ainda não são conhecidos.

Christophe Leclercq²⁶ está a realizar um estudo desde 2010, que tem como objetivo principal a avaliação da fração de ejeção do VE. Além da fração de ejeção, o autor pretende avaliar a QoL, a classe funcional da NYHA, teste de marcha seis minutos, volumes telediastólico e telessist lico, duração do QRS, progressão do *remodeling* ventricular esquerdo, causas da mortalidade e internamento por complicações cardiovasculares.

Dos vários artigos revistos, poucos fazem menção às possíveis limitações nos dois locais de *pacing*. Segundo Sanaa e colegas⁸ e Mateos e colegas¹⁰, o ápex é o local mais utilizado devido à facilidade na fixação do eletrocater. Entretanto, a maior limitação do *pacing* septal é a dificuldade na fixação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão conclui que os benefícios que adv m do *pacing* septal são superiores aos do *pacing* apical. Numa vasta gama de artigos analisados, a maioria dos autores obteve resultados que confirmam que o septo é o local ideal para o *pacing* no VD, comprovaram que o *pacing* apical induz a dessincronia e, conseqüentemente,   disfunção ventricular esquerda, IC e aumenta o risco de FA. Em contrapartida, alguns autores referem que o ápex deve permanecer como o local de *pacing* em detrimento da estimulação septal.

A estimulação apical, apesar de comum, não poderá ser adotada em todos os casos clínicos devido aos seus efeitos deletérios. Em doentes com reduzida fração de ejeção (<45%), o septo deve ser considerado como uma alternativa válida para a estimulação ventricular direita, pois aumenta significativamente a função sistólica e reduz os sintomas.

REFERÊNCIAS

1. Brignole, Auricchio, Baron-Esquivias, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy.

- European Heart Journal [periódico online]. 2013 [citado 2016 Jan 18]; 34: 2281-329. Disponível em: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/34/29/2281.full.pdf>
2. Kaye, Linker, Marwicket al. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: Results of the Protect-Pace study. European Heart Journal [periódico online]. 2015 [citado 2016 Jan 18]; 36: 856–62. Disponível em: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/36/14/856.full.pdf>
3. Luciuk, Luciuk, Gajek. Alternative right ventricular pacing sites. AdvClin ExpMed[periódico online]. 2015 [citado 2016 Jan 18]; 24: 349–59. Disponível em: <http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2015/24/2/349.pdf>
4. Anselme, Thibault, Delay, Mondoly, Renesto, Cazeau. A prospective randomized trial comparing right ventricular septal pacing with apical pacing. Europace. 2009; 11.
5. Domenichini, Sunthorn, Fleury, Foulkes, Stettler, Burri. Pacing of the interventricular septum versus the right ventricular apex: A prospective, randomized study. European Journal of Internal Medicine. 2012; 23: 621–7.
6. Occhetta, Bortnik, Marino. Future easy and physiological cardiac pacing. World J of Cardiol [periódico online]. 2011 [citado 2016 Jan 18]; 3: 32-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3030735/pdf/WJC-3-3-32.pdf>
7. Hillock, Mond. Pacing the right ventricular outflow tract septum: time to embrace the future. Europace [periódico online]. 2012 [citado 2016 Jan 18]; 14: 28–35. Disponível em: <http://europace.oxfordjournals.org/content/europace/14/1/28.full.pdf>
8. Sanaa, Franceschi, Prevot, Bastard, Deharo. Right ventricular apex pacing: Is it obsolete? Archives of Cardiovascular Disease [periódico online]. 2009 [citado 2016 Jan 18]; 102: 135–41. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S187521360800243X/1-s2.0-S187521360800243X-main.pdf?_tid=383de480-f4fd-11e5-a618-00000aacb35e&acdnat=1459180591_5890342be04fdd4b9a972b78f11628c5
9. Molina, Sutton, Gandoy. Medium-term effects of septal and apical pacing in pacemaker-dependent patients: A double-blind prospective randomized study. PACE [periódico online]. 2013 [citado 2016 Jan 18]; 37: 207-14. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.12257/epdf>
10. Mateos, Mateos, Vargas, et al. Comparison of electrophysiological parameters of septal and apical endocardial cardiac stimulation. RevBrasCirCardiovasc. 2012 ; 27: 195-202.
11. Tops, Schlij, Bax. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony: Implications for therapy. JACC[periódico online]. 2009 [citado 2016 Jan 18]; 54: 764–76. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0735109709019524/1-s2.0-S0735109709019524-main.pdf?_tid=c34971fc-f539-11e5-9420-00000aacb360&acdnat=1459206594_8c5779fe840535df632eb5a183074da6
12. Occhetta, Bortnik, Marino. Permanent parahisian pacing. Indian Pacing Electrophysiology journal [periódico online]. 2006 [citado 2016 Jan 18]; 7: 110-25. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1877829/pdf/ipej070110-00.pdf>
13. Silva Júnior, Melo, Marra, Correia. Sítios endocárdicos alternativos na estimulação cardíaca artificial. ArqBrasCardiol[periódico online]. 2011 [citado 2016 Jan 18]; 96: 76-85. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v96n1/v96n1a13.pdf>
14. Vardas, Simantirakis, Kanoupakis. Arrhythmia management devices: New developments in cardiac pacemakers. Circulation [periódico online]. 2012 [citado 2016 Jan 18]; 127: 2343-50. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/127/23/2343.full.pdf+html?siid=aab5d519-5ab6-4884-9336-25c111ebec42>
15. Theodorakis. Alternate pacing sites in the atria and the right ventricle. Hellenic J Cardiol[periodic online]. 2004 [citado 2016 Jan 18]; 45: 150-3. Disponível em: http://www.hellenicjcardiol.com/archive/full_text/2004/3/2004_3_150.pdf
16. Costa, Gabriel, Romeyer-Bouchard, et al.. Focus on right ventricular outflow tract septal pacing. Archives of Cardiovascular Disease [periódico online]. 2013 [citado 2016 Jan 18]; 106: 394–403. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S1875213612003087/1-s2.0-S1875213612003087-main.pdf?_tid=591dd074-f53f-11e5-ad55-00000aab0f6b&acdnat=1459208993_014237b1bb0bef1ae137c20ba85ec050
17. Gammage. Base over apex: Does site matter for pacing the right ventricle? Europace [periódico online]. 2008 [citado 2016 Jan 18]; 10: 572–3. Disponível em: <http://europace.oxfordjournals.org/content/europace/10/5/572.full.pdf>
18. Bogdan, Glikson. Physiological pacing: A moving target? European Heart Journal [periódico online]. 2015 [citado 2016 Jan 18]; 36: 141–2. Disponível em: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/36/3/141.full.pdf>
19. Harris, Gammage. Alternative right ventricular pacing sites — where are we going? Europace [periódico online]. 2000 [citado

2016 Jan 18]; 2: 93–8. Disponível em: <http://europace.oxfordjournals.org/content/europace/2/2/93.full.pdf>

20. Occhetta, Quirino, Baduena. Right ventricular septal pacing: Safety and efficacy in a long term follow up. *World JCardiol*[periódico online]. 2015; [citado 2016 Jan 18]; 7: 490-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549783/pdf/WJC-7-490.pdf>

21. Manolis, Simeonidou, Sousani, Chiladakis. Alternate sites of permanent cardiac pacing: A randomized study of novel technology. *Hellenic JCardiol*[periódico online]. 2004 [citado 2016 Jan 18]; 45: 145-9. Disponível em: http://www.hellenicjcardiol.com/archive/full_text/2004/3/2004_3_145.pdf

22. Cock, Giudici, Twisk. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing. *Europace* [periódico online]. 2003 [citado 2016 Jan 18]; 5: 275–8. Disponível em: <http://europace.oxfordjournals.org/content/europace/5/3/275.full.pdf>

23. Tanaka, Matsumoto, Hiraishi. Multidirectional left ventricular performance detected with three-dimensional speckle-tracking strain in patients with chronic right ventricular pacing and preserved ejection fraction. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* [periódico online]. 2012 [citado 2016 Jan 18]; 13: 849–56. Disponível em: <http://ehjcm.oxfordjournals.org/content/ejehocard/13/10/849.full.pdf>

24. *ClinicalTrials.gov*. Left ventricular septum pacing in patients by transvenous approach through the inter-ventricular septum [página inicial na Internet]. c2015 [citado 2016 Jan 18]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01609738?term=Kevin+vernooy&rank=1>

25. *ClinicalTrials.gov*. Right ventricular lead placement in a pacemaker population: Evaluation of apical and alternative position [página inicial na Internet]. c2015 [citado 2016 Jan 18]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01647490>

26. *ClinicalTrials.gov*. Comparison of septal and apical pacing sites in permanent right ventricular pacing (SEPTAL-PM) [página inicial na Internet]. c2015 [citado 2016 Jan 18]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00925691?term=comparison+of+septal+and+apical+pacing&rank=1>