

Estimulação DDD em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica: Evolução de uma Década de Estudos Clínicos

Antonio Vitor MORAES JÚNIOR⁽¹⁾ Richard CREVELARO⁽²⁾ Simão Gonçalves MADURO⁽²⁾
Walter Villela de Andrade VICENTE⁽³⁾ João José CARNEIRO⁽⁴⁾

Reblampa 78024-287

Moraes Júnior AV, Crevelaro R, Maduro SG, Vicente WVA, Carneiro JJ. Estimulação DDD em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica: evolução de uma década de estudos clínicos. Reblampa 2001; 14(1): 3-8.

RESUMO: A estimulação de dupla-câmara (DDD) exerce efeitos benéficos na maioria dos pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica com sintomas refratários ao tratamento clínico e com gradientes na via de saída do ventrículo esquerdo. Contudo, diversos estudos têm mostrado que não existe correlação entre a magnitude da redução dos gradientes e a melhora funcional dos pacientes. Além disso, o implante do marcapasso pode apresentar um efeito placebo nos parâmetros objetivos e subjetivos nesta condição. Estes fatos têm aumentado o entusiasmo em relação ao tratamento com marcapasso e realçado a necessidade de melhor conhecer seus complexos efeitos mecânicos. Os primeiros estudos observacionais e não-controlados sugeriam que a estimulação DDD reduzia de modo expressivo os gradientes da via de saída e os sintomas. Já os ensaios randomizados e controlados mais recentes têm produzido resultados distintos e menos uniformes. Esta revisão apresenta os resultados dos principais estudos, a controvérsia a respeito dos mecanismos pelos quais a estimulação promove benefícios na cardiomiopatia hipertrófica e as perspectivas clínicas para o uso da estimulação DDD.

DESCRITORES: cardiomiopatia hipertrófica, marcapasso.

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença genética com um padrão de herança autossômica dominante, caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda, com desarranjo miofibrilar. A patologia da CMH é freqüentemente complexa e a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), que pode se associar com a intensa hipertrofia cardíaca,

geralmente se constitui em apenas um dos aspectos da doença clínica. Em alguns pacientes, a CMH pode apresentar evidências de obstrução do ventrículo direito, disfunção diastólica dos ventrículos direito e esquerdo, isquemia miocárdica e/ou arritmias cardíacas. A combinação dessas anormalidades determina o espectro de sintomas que inclui dispnéia, angina, tonturas aos esforços e/ou síncope. O tratamento

(1) Doutor em medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP); médico responsável pelos Serviços de Marcapasso da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Santa Casa de Ribeirão Preto; Membro Especialista do **Deca-SBCCV**.

(2) Médico assistente do Serviço de Marcapasso da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) e Santa Casa de Ribeirão Preto.

(3) Professor livre-docente da disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP).

(4) Professor titular e chefe da disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP).

Endereço para correspondência: Av. Nove de Julho, 1940 - CEP 14020-170 - Ribeirão Preto - SP - Brasil - Fones: (0XX16) 625-9962 / 9792-0407. Fax: (0XX16) 620-3213 - e-mail: avitor@terra.com.br

Trabalho recebido em 02/2001 e publicado em 03/2001.

da CMH tem se baseado em medicamentos com os objetivos de redução da obstrução, melhora do relaxamento ventricular e controle do ritmo, como também em procedimentos cirúrgicos (miectomia, miotomia, reconstrução valvar mitral), que determinam significativa redução do gradiente da VSVE.

A estimulação cardíaca bicameral (DDD) tem suscitado um crescente interesse como tratamento alternativo para a CMH obstrutiva, principalmente na última década, sendo atualmente incluída na classe II-b para o implante de marcapassos¹. Apesar de não existir consenso, tal indicação tem sido aplicada a pacientes refratários ao tratamento clínico, com gradientes em repouso ≥ 30 mm Hg e/ou gradientes provocados ≥ 50 mm Hg². Porém, como será possível ver nesta revisão, nem todos estes pacientes respondem de maneira homogênea ao tratamento com marcapasso, com persistência dos sintomas em alguns, e em outros apenas exibindo melhora subjetiva mas sem benefício hemodinâmico, sugerindo um efeito placebo. Estudos randomizados e controlados, realizados com um grande número de pacientes, voltados inclusive para a observação de características anatômicas da hipertrofia e da cavidade ventricular esquerda, e para a obtenção de dados de modulação autonômica, podem ajudar na seleção de pacientes que melhor respondam ao tratamento com marcapasso.

ESTUDOS CLÍNICOS

Os primeiros relatos de utilização da estimulação cardíaca bicameral na CMH obstrutiva datam de 1975, com Hassenstein e cols³. na Europa, e Johnson e Daily nos Estados Unidos⁴. Porém, somente no final da década de 80 é que foram publicadas as primeiras grandes séries de pacientes submetidos a essa modalidade de tratamento (Tabela I)⁵⁻¹¹.

Em 1992, Jeanrenaud e cols.⁵ avaliaram os efeitos a curto e longo prazo da estimulação DDD em pacientes com CMH obstrutiva, com persistência de

sintomas a despeito do tratamento medicamentoso. Uma redução significativa do gradiente pressórico na VSVE foi observada em 12 dos 13 pacientes submetidos à estimulação DDD com intervalo AV ótimo, quando comparada com a estimulação atrial (47 ± 34 mm Hg x 82 ± 42 mm Hg; $P < 0,002$). Em 8 pacientes com seguimento de até 62 meses, houve redução expressiva dos sintomas de angina e de dispnéia durante estimulação DDD, com declínio adicional dos gradientes da VSVE ao ecocardiograma.

Em uma grande série relatada por Fananapazir e cols.⁶, 84 pacientes foram seguidos por $2,3 \pm 0,8$ anos após a introdução da estimulação DDD (seguimento máximo de 3,5 anos). Os sintomas desapareceram ou melhoraram em 92% dos pacientes. Em um subgrupo de 48 pacientes com ecocardiogramas seriados, em 11 (23%) houve redução de pelo menos 4 mm na espessura da parede ventricular esquerda. Contudo, foram necessárias reprogramações freqüentes do marcapasso para assegurar a pré-excitação septal ou para melhorar a resposta cronotrópica ao exercício. Além disso, 7 pacientes foram reprogramados para a estimulação ventricular devido ao aparecimento de fibrilação atrial crônica, reiterando a necessidade de seguimento permanente dos pacientes estimulados.

Recentemente, um estudo clínico multicêntrico europeu, envolvendo 56 pacientes, evidenciou uma redução significativa do gradiente da VSVE e uma melhora na classe funcional em 58% do grupo¹⁰. Uma boa correlação ($r=0,69$) foi notada entre as reduções aguda e crônica do gradiente da VSVE, mas nenhuma correlação foi observada entre a magnitude da redução do gradiente e a melhora funcional dos pacientes. Nessa grande experiência multicêntrica, a maioria dos pacientes manteve o tratamento medicamentoso após o implante do marcapasso. Os autores concluíram que as mudanças do gradiente da VSVE não predizem a evolução funcional e que a redução do gradiente não assegura a melhora dos sintomas.

TABELA I
RESULTADOS DA ESTIMULAÇÃO DDD EM 257 PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

AUTORES	ANO	N	CLASSE FUNCIONAL		GRADIENTE VSVE (mm Hg)		DURAÇÃO EXERCÍCIO (min)		SEGUIMENTO (meses)
			PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
Jeanrenaud e cols. ⁵	1992	13	3,0	1-2	82 ± 42	47 ± 34	Não realizado	Não realizado	62
Fananapazir e cols. ⁶	1994	84	3,2	1,6	96 ± 41	27 ± 31	$5,3 \pm 2,7$	$7,2 \pm 2,8$	28
Gras e cols. ⁷	1995	30	3,2	1,4	112 ± 31	19 ± 12	Não realizado	Não realizado	34
Yusvinkevich e cols. ⁸	1995	17	3,3	1,6	73 ± 39	38 ± 34	$10,9 \pm 4,4$	$12,9 \pm 3,6$	3
Gambir e cols. ⁹	1995	12	3,0	?	94 ± 29	39 ± 15	Não realizado	Não realizado	3
Slade e cols. ¹⁰	1996	56	2,8	1,7	78 ± 31	38 ± 24	Não realizado	Não realizado	11
Gadler e cols. ¹³	1996	45	3,0	1,8	87 ± 37	23 ± 16	Não realizado	Não realizado	3

VSVE = via de saída de ventrículo esquerdo, N= número de pacientes

Os resultados geralmente favoráveis à estimulação DDD observados em investigações não-controladas não têm sido plenamente corroborados pelos mais recentes estudos randomizados, duplo-cegos e com “crossover”(Tabela II)¹²⁻¹⁶. Nishimura e cols.¹² realizaram um estudo clínico em que 19 dos 21 pacientes inicialmente selecionados completaram o protocolo em que foram submetidos à randomização com caráter duplo-cego para a estimulação DDD durante 3 meses, seguida por estimulação atrial (AAI-30 bpm), com um outro braço do estudo sendo realizado de maneira inversa “crossover”. Houve redução significativa do gradiente da VSVE no grupo estimulado ativamente (DDD), quando comparado com o gradiente basal e o período de estimulação inativa (AAI), como mostra a Tabela II. Durante os testes de avaliação cardiopulmonar, o consumo de oxigênio não diferiu entre os três períodos (inicial, estimulação DDD e estimulação AAI). Os parâmetros de avaliação de qualidade de vida e de duração do exercício mostraram importante melhora em relação ao estado basal, porém sem diferenças significativas entre as estimulações DDD e AAI. Durante estimulação DDD, houve uma melhora significativa dos sintomas em 63% dos pacientes. Contudo, tal benefício também ocorreu em 42% dos casos durante o período de estimulação AAI, o que sugere a existência de um efeito placebo.

Após esse estudo realizado na Mayo Clinic, recentemente foram publicados os resultados de dois grandes estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e com “crossover”, um deles realizado na Europa (PIC – Pacing in Cardiomyopathy)¹³⁻¹⁵ e outro nos Estados Unidos (M-PATHY – Multicenter Pacing Therapy for Hypertrophic Cardiomyopathy)¹⁶.

No estudo PIC¹³⁻¹⁵, que envolveu 83 pacientes, a redução do gradiente da VSVE foi significativamente superior durante o período de estimulação ativa (DDD), em relação à estimulação inativa (AAI-30 bpm), com $p < 0,00001$. Durante o período de estimulação inativa observou-se alguma melhora em relação aos sintomas de dor precordial, dispnéia e palpitações, evidenciando-se o efeito placebo já des-

crito por Nishimura e cols.¹¹ Porém, a estimulação ativa induziu uma melhora expressiva na qualidade de vida de 76 pacientes, superior à obtida durante a estimulação inativa, independentemente da sequência de “crossover”. Em 14 pacientes inicialmente estimulados em DDD, houve necessidade de reprogramação precoce para este modo de estimulação durante o período seguinte de estimulação inativa. Apesar de não terem sido observadas diferenças no consumo de oxigênio durante as provas de função cardiopulmonar, a estimulação ativa determinou um aumento de 21% na tolerância ao exercício no subgrupo de pacientes com maiores limitações ao esforço (< 10 minutos no protocolo de Bruce modificado), em comparação com o marcapasso inativo. Nos 6 meses subsequentes ao período de “crossover”, observou-se uma progressiva melhora dos sintomas já favoravelmente influenciados.

No estudo multicêntrico americano (M-PATHY), Maron e cols.¹⁶ encontraram uma redução média de 40% no gradiente da VSVE durante a estimulação bicameral, mas nenhuma diferença foi observada entre a estimulação ativa (DDD) e a inativa (AAI-30) nas medidas subjetivas e objetivas de sintomas ou na capacidade de exercício, incluindo-se classe funcional, questionário de qualidade vida, tempo de exercício ou consumo de oxigênio. Durante o seguimento tardio (12 meses), os parâmetros de classe funcional e qualidade de vida apresentaram melhora quando comparados aos níveis iniciais ($p < 0,01$). Tal benefício, porém, somente foi observado em um pequeno subgrupo de pacientes com idade superior a 65 anos. As medidas de espessura da parede ventricular esquerda ao ecocardiograma não mostraram evidências de remodelação entre o estado inicial (22 ± 5 mm) e aos 12 meses (21 ± 5 mm, $p =$ não significativo). Um dado importante neste estudo é de que 8 dos 44 pacientes que iniciaram o período de “crossover” não completaram o protocolo, devido ao fato de solicitarem reprogramação precoce de AAI para DDD, decorrente da percepção de piora dos sintomas. A exclusão precoce desses pacientes

TABELA II
ESTUDOS PROPECTIVOS, RANDOMIZADOS E CONTROLADOS DE ESTIMULAÇÃO DDD NA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

	NISHIMURA ¹²	M-PATHY ¹⁶	PIC ¹³⁻¹⁵
Número de pacientes	21	48	83
Seguimento	6 meses	12 meses	12 meses
↓ Gradiente da VSVE	DDD > AAI > BASAL	DDD > AAI = BASAL	DDD > AAI = BASAL
Classe Funcional (melhora)	DDD > AAI > BASAL	DDD = AAI > BASAL*	DDD > AAI > BASAL
Sintomas (melhora)	DDD > AAI > BASAL	DDD = AAI > BASAL*	DDD > AAI > BASAL
Tempo de exercício	DDD = AAI > BASAL	DDD = AAI > BASAL*	DDD = AAI > BASAL†
VO2 pico	DDD = AAI = BASAL	DDD = AAI = BASAL*	DDD = AAI = BASAL
Qualidade de vida	DDD = AAI > BASAL	DDD = AAI > BASAL*	DDD > AAI > BASAL

* DDD > AAI em 40% dos pacientes >65 anos; † DDD > AAI em pacientes com tolerância < 10 min (Bruce)

eventualmente pode justificar a ausência de benefícios decorrentes da estimulação DDD no período de término do “crossover”.

A partir desse relato dos benefícios da estimulação DDD em pacientes idosos com CMH obstrutiva, Dimitrow e cols.¹⁷ recentemente descreveram os resultados de um estudo sobre a importância da morfologia do septo ventricular na efetividade da estimulação. Após o implante de marcapassos DDD e com a utilização da análise ecocardiográfica, 18 pacientes foram divididos entre grupo I (curvatura septal não-revertida, preservando assim a forma elíptica do contorno da cavidade ventricular esquerda, comum em idosos), e grupo II (curvatura septal revertida, deformando a cavidade ventricular para um formato em crescente, comum em jovens). Observaram uma redução do gradiente da VSVE significativamente maior no grupo I do que no grupo II ($61 \pm 18\% \times 23 \pm 10\%$, $p = 0,0001$) na fase inicial do implante do marcapasso, diferença que se manteve no seguimento a médio prazo. Segundo os autores, a avaliação da curvatura septal pode ser útil na previsão do resultado da estimulação DDD na redução do gradiente da VSVE. Contudo, como não existe uma correlação entre a melhora dos sintomas e a redução do gradiente da VSVE¹⁰⁻¹⁶, são necessários novos estudos que proporcionem análises subjetivas e objetivas de avaliação funcional, além dos dados citados de morfologia e gradiente da VSVE.

MECANISMOS DE BENEFÍCIO DA ESTIMULAÇÃO DDD

Os efeitos agudos e crônicos pelos quais a estimulação cardíaca reduz o gradiente da VSVE e/ou melhora os sintomas na CMH obstrutiva permanecem controversos (Tabela III). Agudamente, a pré-excitação apical do ventrículo direito, obtida por programação de um curto intervalo AV, causa um movimento para-

doxal do septo interventricular que reduz o gradiente pressórico na VSVE^{5,6,18}. Outros mecanismos envolvidos incluem a diminuição do movimento sistólico anterior da válvula mitral e a resultante insuficiência mitral, a redução das forças Venturi através da VSVE e o aumento do diâmetro da VSVE¹⁸. Tais mecanismos parecem explicar a redução de gradiente já observada agudamente, mas não necessariamente a melhora variável dos sintomas nessa fase.

Um efeito agudo recentemente descrito em humanos refere-se ao movimento descoordenado no sítio de estimulação prematura (apical)¹⁹. O estudo comparou 5 pacientes com CMH obstrutiva com outros 6 hipertensos com hipertrofia de ventrículo esquerdo e obliteração da cavidade e sem gradiente. Em ambos os grupos, a estimulação VDD resultou em deslocamento da curva de relação pressão/volume no final da sístole, aumento do volume sistólico final em 45%, redução dos gradientes pressóricos na VSVE em 20 a 30%, e redução do trabalho cardíaco em 10%. Segundo os autores, o aumento do volume sistólico final e a redução da compressão apical da cavidade e do trabalho cardíaco poderiam explicar a demanda metabólica reduzida e a melhora dos sintomas, independentemente da presença de obstrução na VSVE.

Os mecanismos benéficos da estimulação DDD observados agudamente não podem explicar todas as variações hemodinâmicas observadas a longo prazo. Em pacientes com estudos hemodinâmicos seriados após o implante do marcapasso, a estimulação DDD tem resultado em melhora progressiva, evidenciada mesmo em ritmo sinusal, quando a estimulação é temporariamente descontinuada¹¹. Dados dos eletrocardiogramas convencional e de alta resolução têm demonstrado modificações na despolarização cardíaca em pacientes cronicamente estimulados. Se a estimulação cardíaca pode induzir regressão de hipertrofia ventricular esquerda e remodelação cardíaca é um aspecto intrigante que permanece sem evidências definitivas. Embora sugerido por alguns pesquisadores, tal achado não tem sido demonstrado em outros estudos com longos períodos de seguimento^{5,6,16,20}. A diferença de sensibilidade dos métodos de avaliação da hipertrofia observada nesses estudos pode justificar em parte a ausência de conclusões definitivas.

De uma forma aguda, a função diastólica do ventrículo esquerdo pode ser afetada adversamente durante a estimulação cardíaca na CMH. Contudo, os parâmetros clínicos de pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e pressão capilar pulmonar podem apresentar melhora após diversos meses de estimulação⁶. Tal fato pode estar relacionado com as diversas modificações adaptativas resultantes da estimulação crônica, incluindo a melhora da perfusão miocárdica²¹. A melhora da função diastólica, porém,

TABELA III
MECANISMOS DE AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO DDD NA
CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

EFEITOS AGUDOS
- movimento septal paradoxal
- movimento sistólico anterior da válvula mitral (diminuição)
- ativação septal assíncrona
- deslocamento para direita da relação P/V sistólico final, com ↑ VSF e ↓ trabalho cardíaco

EFEITOS CRÔNICOS
- ↓ adicional na obstrução da VSVE
- melhora da função diastólica
- alteração dos eventos de despolarização e repolarização
- ↓ hipertrofia ventricular e remodelação cardíaca
- ↑ perfusão miocárdica
- ↑ atividade tônica do SNA parassimpático

P = pressão; V = volume; VSF = volume sistólico final; VSVE = via de saída do ventrículo esquerdo; SNA = sistema nervoso autônomo; ↑ = aumento; ↓ = redução

depende diretamente da seleção de um intervalo AV ótimo durante a estimulação crônica. Esse retardo deve ser suficientemente curto para assegurar a ativação apical precoce do ventrículo sem condução pelo sistema His-Purkinje e longo o bastante para propiciar um tempo adequado para a completa contribuição atrial ao enchimento ventricular esquerdo. Se o intervalo for muito curto, pode ocorrer uma elevação acentuada da pressão atrial esquerda, independente da redução no gradiente da VSVE⁶.

Em um estudo recente foram mensurados parâmetros de variabilidade de frequência cardíaca (análise no domínio do tempo) em 11 pacientes com CMH obstrutiva²². Todos apresentavam redução na variabilidade da frequência cardíaca no estado basal. Após um ano de estimulação DDD, apresentaram restauração do balanço autonômico no coração, devido ao aumento da atividade vagal. Contudo, são necessários novos estudos com maior número de pacientes, assim como verificar se a possível modulação vagal pode contribuir favoravelmente na estabilização do miocárdio ventricular.

CONCLUSÕES

A estimulação cardíaca bicameral constitui um tratamento complementar útil para o tratamento de pacientes com CMH obstrutiva com sintomas refratários ao tratamento clínico convencional. Nesse subgrupo de pacientes, a estimulação DDD determina uma melhora dos sintomas e uma redução do gradiente da VSVE na maioria dos pacientes. Os

benefícios hemodinâmicos e dos sintomas observados agudamente freqüentemente tornam-se mais pronunciados com a estimulação a longo prazo. Permanecem ainda obscuros os mecanismos pelos quais a obstrução da VSVE é eliminada quase imediatamente em alguns pacientes. Enquanto em outros, a melhora hemodinâmica e dos sintomas somente ocorrem após um longo tempo de estimulação DDD.

Dados os benefícios e a relativa simplicidade do procedimento de implante do marcapasso bicameral, torna-se difícil a comparação com outros tratamentos alternativos para a CMH em estudos randomizados. Apesar da grande redução do gradiente da VSVE obtida com a cirurgia cardíaca, tal método mais invasivo deveria ser reservado a uma minoria de pacientes que não respondem à estimulação DDD ou àqueles que apresentam um comprometimento importante da válvula mitral²³. A infusão de etanol visando um infarto septal localizado tem sido preconizada por alguns autores como tratamento alternativo ao marcapasso; porém, tal procedimento ainda apresenta um risco variável de bloqueio atrioventricular e de arritmia ventricular²⁴.

Novos estudos com a estimulação DDD são necessários para delinear os mecanismos implicados nos efeitos favoráveis na CMH, assim como identificar os pacientes que obterão maiores benefícios com esse tratamento. Além disso, estudos de modulação autonômica nesses pacientes podem abrir a perspectiva de utilização da estimulação cardíaca para a prevenção das arritmias malignas tão temidas na CMH.

Reblampa 78024-287

Moraes Júnior AV, Crevelaro R, Maduro SG, Vicente WVA, Carneiro JJ. DDD Pacing in patients with hypertrophic cardiomyopathy: evolution of a decade of clinical trials. Reblampa 2001; 14(1): 3-8.

ABSTRACT: Dual-chamber pacing (DDD) exerts beneficial effects in most patients with hypertrophic cardiomyopathy having symptoms refractory to medical therapy and left ventricular outflow tract gradients. However, several studies have shown that there is no correlation between the magnitude of gradient reduction and functional improvement of the patients. In addition, pacemaker implantation may have a placebo effect on objective and subjective parameters in this condition. These facts have tempered the enthusiasm for pacing therapy and highlighted the need for a better understanding of its complex mechanical effects. While early observational and uncontrolled studies suggested that DDD pacing may importantly reduce outflow gradients and symptoms, more recent randomized controlled trials have yielded less uniform and more mixed results. This review summarizes the results of the main studies, discusses the controversial mechanisms by which pacing generates benefit in hypertrophic cardiomyopathy, as well as presents the clinical perspectives on the utility of DDD pacing.

DESCRIPTORS: hypertrophic cardiomyopathy, dual-chamber pacing, pacemaker.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1175-209.
- Hayes DL. Evolving Indications for Permanent Pacing. *Am J Cardiol* 1999; 83(5B): 161D-5D.
- Hassenstein P, Storch HH, Schmitz W. Erfahrungen mit der schrittmacherdauerbehandlung bei patientes mit obstruktiver kardiomyopathie. *Thoraxchir Vasc Dhir* 1975; 23: 496-8.
- Johnson AD, Daily PO. Hypertrophic subaortic stenosis complicated by high degree heart block: successful treatment with an atrial synchronized ventricular pacemaker. *Chest* 1975; 67: 491-4.
- Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339: 1318-23.
- Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, et al. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 40: 2731-42.
- Gras D, Pavin D, De Place C, et al. What is the status of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy treated by DDD pacing for more than 1 year? *Circulation* 1995; 92(Suppl I): I-780.
- Yusvinkevich SA, Khirmanov VN, Domashenko AA, et al. Treatment of HOCM by short AV delay DDD pacing. *PACE* 1995; 18: 286A.
- Gambir DS, Arora R, Khalilullah M. Dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *PACE* 1995; 18: 1525A.
- Slade AKB, Sadoul N, Shapiro L, et al. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy, a multicenter clinical experience. *Heart* 1996; 75: 44-9.
- Gadler F, Linde C, Juhlin-Dannfelt A, et al. Dual-chamber pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy with and without obstruction at rest. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 74A.
- Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a randomized, double-blind crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 435-41.
- Kappenberger L, Linde C, Daubert C, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18(8): 1249-56.
- Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. *Pacing in Cardiomyopathy. Am J Cardiol* 1999; 83(6): 903-7.
- Gadler F, Linde C, Daubert C, et al. Significant improvement of quality of life following atrioventricular synchronous pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data from 1 year of follow-up. PIC Study Group. *Pacing in Cardiomyopathy. Eur Heart J* 1999; 20(14): 1044-50.
- Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic Cardiomyopathy. A randomized, double-blind crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927-33.
- Dimitrow PP, Grodecki J, Bacior B, et al. The importance of ventricular septal morphology in the effectiveness of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *PACE* 2000; 23(9): 1324-9.
- Fananapazir L, Atiga W, Tripodi D, et al. Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Therapeutic Options. In: Barold SS, Mugic J. editores. *Recent Advances in Cardiac Pacing. Goal for the 21st Century*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 1998: 35-50.
- Pak PH, Maughan L, Baughman KL, et al. Mechanism of acute mechanical benefit from VDD pacing in hypertrophied heart: similarity of responses in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease. *Circulation* 1998; 98: 242-8.
- Pavin D, Gras D, De Place C, et al. Long-term effect of DDD pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Is there a left ventricular remodeling? *PACE* 1996; 19: II-680.
- Fananapazir L, Dilsizian V, Bonow RO. Dual-chamber pacing relieves angina and improves myocardial perfusion abnormalities in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 86 (Suppl I): I-273.
- Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Kanakaraki MK, et al. Impact of chronic DDD pacing on time-domain indexes of heart rate variability in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *PACE* 1999; 22: 1808-13.
- Weerasena N, Williams WG, Wigle ED, et al. Septal myectomy for relief of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90 (Suppl I): I-586.
- Sigwart U, Knight C, Vecht R, et al. Non-surgical septum reduction: A new treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). *J Am Coll Cardiol* 1995; 233A.