

# Compensação da insuficiência cronotrópica através da frequência de adaptação com sensor de temperatura

MAX SCHALDACH\*

O desenvolvimento da eletroterapia para supressão das arritmias cardíacas tem sido baseado no conhecimento das patologias da geração e condução dos impulsos de despolarização. Além disso, com o advento do transistor, formou-se a base para a tecnologia do marcapasso. Hoje, o avanço rápido da microeletrônica possibilita o projeto e a manufatura de circuitos que podem ser incorporados aos marcapassos com pequenas dimensões físicas e conceitos terapêuticos que permitem uma maior adaptação do paciente às necessidades físicas, aumentando sua expectativa de vida. O impacto deste desenvolvimento e da expansão das indicações de implante depende da experiência dos clínicos e cirurgiões. Agora que microprocessadores e microcomputadores podem ser incorporados aos marcapassos, os cardiologistas são chamados a contribuir para o desenvolvimento de modelos de geradores, para uma maior adaptação de sistemas de demanda circulatória. Isto terá aplicações particularmente no uso de controles fisiológicos dos parâmetros em pacientes com disfunção do nó sinusal diante de exercícios físicos que necessitem de adaptação na frequência de estimulação.

TABELA I  
Parâmetros fisiológicos dos marcapassos com sistema de controle de malha aberta e fechada

Parâmetro de controle	Sensor	Avaliação
Onda P	Eletrodo atrial	Controle ideal Prejudicado na síndrome do seio carotídeo hipersensível
Intervalo QT	Análise de sinal adicional	Parâmetro fisiológico significativo Problemas de sensibilidade Dependente da medicação
Frequência respiratória	Sensor posicionado na região torácica	Controle fisiológico do parâmetro
Atividade	Sensor acoplado na carcaça do gerador	Controle indireto do parâmetro Suscetível a vibrações
Temperatura	Sensor acoplado ao eletrodo (Termistor)	Controle fisiológico do parâmetro Clinicamente avaliado
Saturação do oxigênio	Sensor necessita de um longo período para estabilização	Controle fisiológico do parâmetro Em investigação
Intervalo sistólico	Sensor de movimento integrado ao eletrodo de estimulação	Parâmetro fisiológico Em investigação clínica
Volume sistólico	Sensor plestomográfico acoplado ao eletrodo de estimulação	Parâmetro fisiológico Em investigação clínica

Suplementando os marcapassos de dupla câmara, na ausência de uma frequência atrial de estimulação adequada, os geradores chamados de **frequência de adaptação** ou **responsivos** expandiram as indicações de implantes nas disfunções do nó sinusal. Os parâmetros fisiológicos utilizados nos geradores responsivos são numerosos e definidos

pelos sistemas de malha aberta ou malha fechada.

Os parâmetros de controle observados na tabela 1, tais como frequência respiratória, intervalo QT, atividade corporal e temperatura do sangue venoso central são sistemas de malha aberta e encontram-se atualmente em investigação clínica<sup>3, 10, 18, 20, 25</sup>. Outros sistemas pertencem

\* Professor de Física e Engenharia Biomédica do Instituto Central de Biomedicina da Universidade de Erlangen. Diretor Geral do Instituto de Engenharia Biomédica da Universidade de Erlangen.

centes a malha fechada estão em estágio experimental no presente momento<sup>2, 24, 26</sup>.

Todos os processos de adaptação de frequência possuem uma propriedade crítica em comum: existem independentemente à homeostase normal do organismo. Os processos com controle extracorpóreo devem ser considerados no contexto dos pacientes remanescentes de processos de controle cardiovascular. O controle externo de processos inserido dentro do contexto fisiológico representa novas mudanças para o cardiologista. A área tracejada na figura 1 identifica algumas classes de sinais de controle utilizados pelo corpo para modular o débito cardíaco. Sobrepondo-se aos processos de controle do organismo, processos de estimulação com controle de frequência estão sendo pesquisados e

desenvolvidos. Esses processos proporcionarão a regulação do débito cardíaco. Os meios de controle externo entram na frequência cardíaca somando algumas variáveis. A entrada de sinais externos do sistema de adaptação em frequência pode imitar os sinais fisiológicos utilizados pelo sistema cardiovascular para controlar a frequência cardíaca. Esses sinais incluem a medida de parâmetros hemodinâmicos, térmicos, metabólicos e emocionais do paciente. Exemplos de princípios e soluções técnicas foram publicados anteriormente<sup>2, 24</sup>. Conforme mostrado na figura 1, a temperatura corpórea integra um dos sinais que pode ser utilizado no controle da frequência do marcapasso.

Em 1976, Csapo<sup>25</sup> demonstrou a correlação entre a frequência cardíaca e a temperatura do sangue du-

rante o exercício. A observação mostrou, então, um caminho para os sistemas adaptativos em frequência. Em cooperação com Csapo, o primeiro sistema adaptativo em frequência controlado pela variação da temperatura foi desenvolvido em 1977. A temperatura do sangue venoso central, bem correlacionada com a frequência cardíaca, provou ser um bom indicativo da demanda metabólica, não somente durante o exercício e na fase de recuperação mas também em condições não associadas com o exercício, tais como as variações da temperatura circadiana ou febre. Está claro que o sistema de controle de frequência cardíaca com a utilização da temperatura sanguínea é o representante da primeira geração de sistemas de estimulação de malha aberta. O marcapasso responsivo calcula a frequência de estimulação baseado na corre-

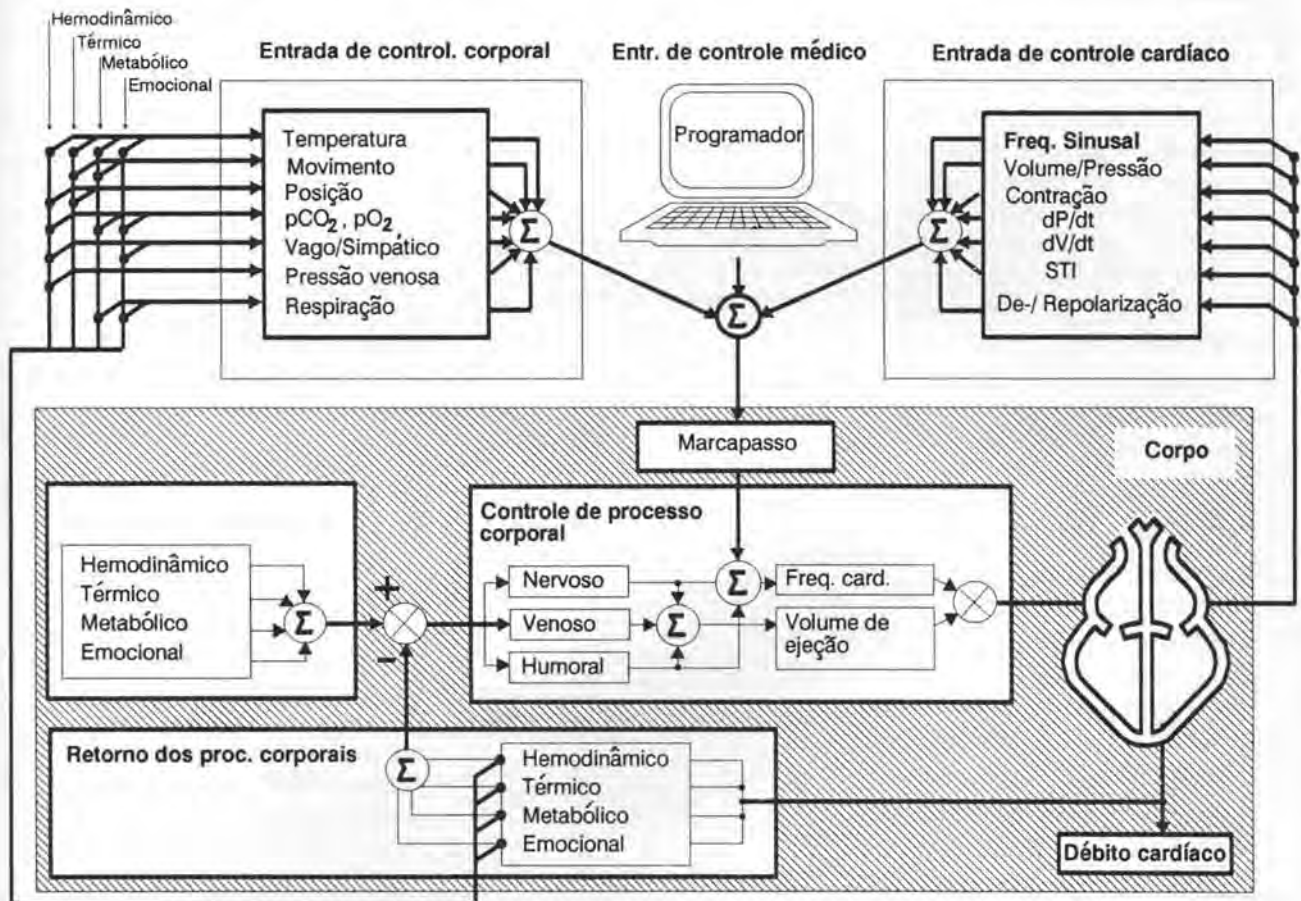


Fig. 1 — Sistema regulador genérico interagindo com o marcapasso. Demonstração das diferenças entre o sinal de controle de entrada cardíaca e corporal num projeto de um marcapasso.

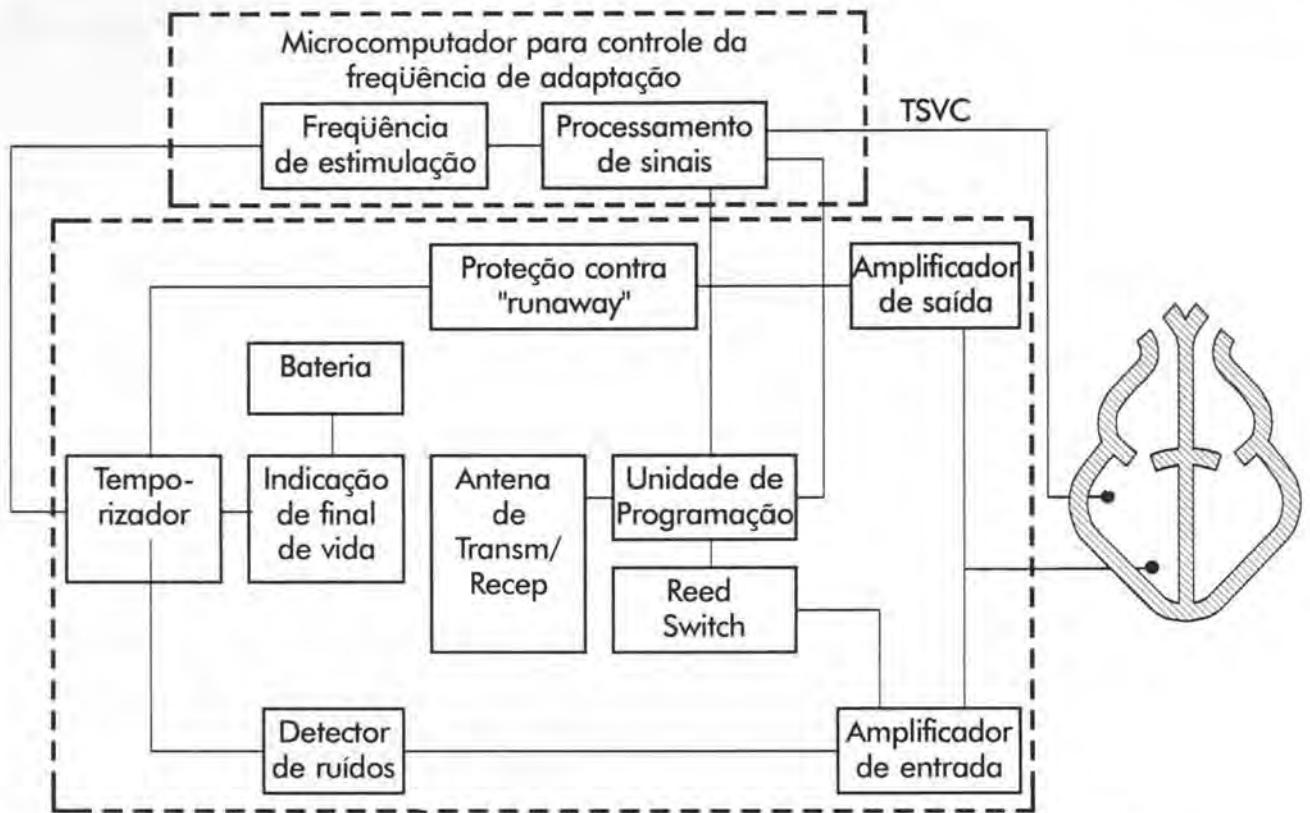


Fig. 2 — Diagrama de blocos de um marcapasso implantável com controle de frequência pela variação da temperatura do sangue venoso central.

lação entre a temperatura do sangue venoso central e a frequência cardíaca, em frente de uma carga de trabalho. Quando o exercício é iniciado, ocorre uma ligeira queda da temperatura sanguínea, que é percebida pelo algoritmo.

O diagrama de blocos da figura 2 mostra o princípio do projeto de um circuito controlado por microprocessador assim como a incorporação de um marcapasso multiprogramável, que também pode funcionar independentemente como um sistema de apoio. A temperatura do sangue venoso central é medida com alta resolução em intervalos pré-determinados por meio de um sensor de temperatura. Conforme mostrado no fluxograma da figura 3, os valores de temperatura medidos são colocados em um registrador ( $n_1$  valores) a fim de eliminar os erros. O valor resultante, que é atualizado a cada medida, é então utilizado como **temperatura atual**

para o cálculo da frequência de estimulação e serve também como sinal de entrada do registrador 2 ( $n_2$  valores) para determinar um valor prin-

cipal com uma constante de tempo maior. Este valor, referido como variável de temperatura (TE), juntamente com a temperatura atual ( $T_n$ )

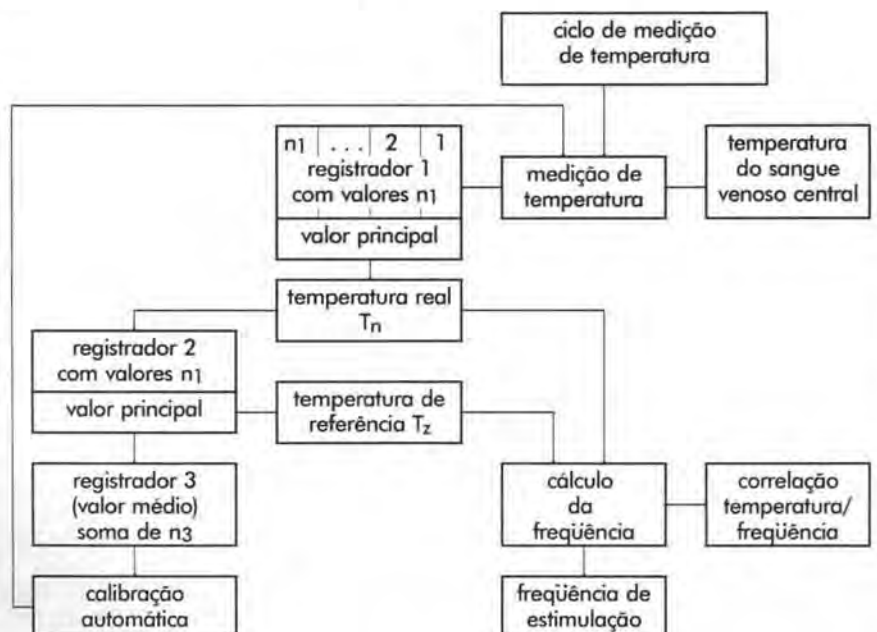


Fig. 3 — Fluxograma do processo de medida de temperatura/frequência.

é utilizado pelo algoritmo para cálculo da frequência de estimulação, de acordo com a correlação T/F programada. A frequência de estimulação calculada é atualizada a cada ciclo. Os valores principais do registrador 2 são transferidos para o registrador 3, onde é calculado o valor médio de alguns dias. Esse valor é utilizado para calibração automática, a fim de compensar a flutuação do sistema de medida, fornecendo um valor preciso da temperatura.

O aparelho proporciona estimulação atrial ou ventricular em demanda com adaptação na frequência cardíaca, dependendo da carga de trabalho. O controle da frequência é realizado medindo-se a temperatura do sangue venoso central e convertendo-a numa frequência apropriada, de acordo com um algoritmo selecionado. A base para a estimulação com adaptação da frequência por meio do controle da temperatura está em se fazer uma relação entre o ritmo cardíaco, a atividade física, o aumento da concentração de oxigênio e a produção de calor. Após um determinado período, que varia de indivíduo para indivíduo, o calor produzido pelo exercício físico faz com que a temperatura do sangue sofra uma elevação. O aumento da temperatura sanguínea pode ser medido no ventrículo direito, por intermédio de um sensor de temperatura localizado a cerca de 30 milímetros do eletrodo (Figura 4).

O marcapasso tipo unicameral multiprogramável é dotado de telemetria bidirecional, que permite identificar o seu tipo e o número de série bem como recuperar os dados do paciente, interrogar o programa de estimulação e as temperaturas medidas no decorrer do período de estimulação. O programador oferece ainda a possibilidade de utilização de programação **nominal** e programação de segurança.

O componente híbrido para marcapassos com adaptação em fre-



Fig. 4 — Fotografia do marcapasso implantável.

quência controlado pela variação de temperatura consiste de um filme denso **multicamadas**. Os componentes são montados num processo tecnológico de alta confiabilidade<sup>4, 8, 9, 11, 12, 22, 23</sup>. A figura 5 mostra a parte frontal do aparelho, que consiste de vários circuitos integrados de alta complexidade. O aparelho contém especificamente um circuito integrado programável que combina todas as funções digitais e analógicas. Esse circuito integrado já utilizado em mais de 100 mil implantes, juntamente com seu circuito associado, proporciona uma multipro-

gramabilidade total quando o marcapasso não estiver operando no modo adaptativo em frequência.

Adicionalmente, ele contém um módulo microprocessador (CHIP) com memória permanente (ROM), memória mutável (RAM), memória permanente programável (EPROM), módulo de circuitos integrados (CIs) 8 Kx 8 RAM, assim como dois arranjos de portas lógicas apropriadas.

O sistema operacional do marcapasso é completamente controlado pelo microprocessador, quando desempenha uma série de funções, tais como: telemetria bidirecional; início e controle da medição da temperatura sanguínea, desempenhada e processada pelo sensor de temperatura e pelos CIs; armazenagem e processamento dos dados de temperatura, na RAM, permitindo monitoração contínua de 24 horas; determinação e adaptação da frequência de estimulação, como resultado da interpretação da medida da temperatura sanguínea, de acordo com o algoritmo armazenado na EPROM.

O ajuste da frequência de estimulação por meio da temperatura é efetuado por um algoritmo de acordo com uma relação entre tempera-

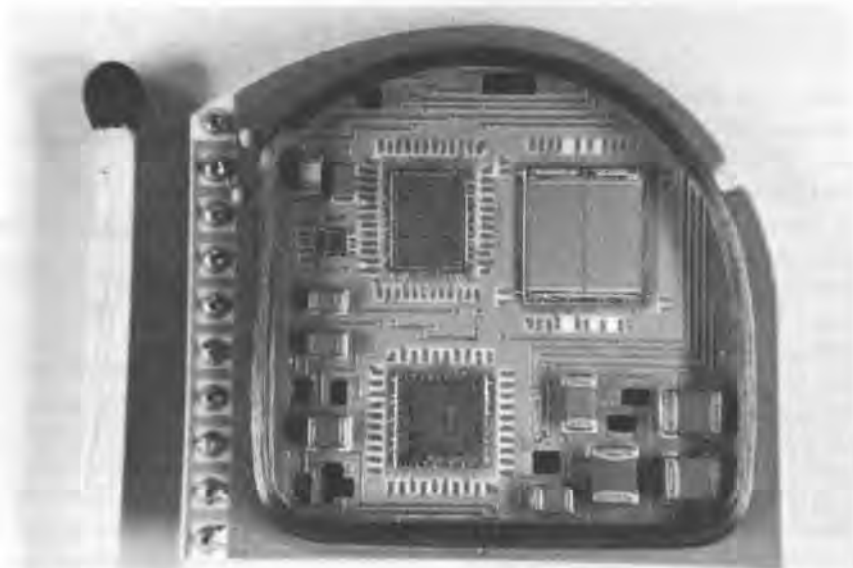


Fig. 5 — Arquitetura microeletrônica do marcapasso com circuito híbrido.

tura/frequência, com a opção de programação de diferentes curvas de frequência para aumento da temperatura, durante exercícios físicos e o decréscimo da temperatura no período pós-exercício. O programa (**software**) oferece dez curvas pré-programadas para relação frequência/temperatura. O médico pode selecionar os valores de temperatura/frequência individualmente, como mostra a figura 6. O marcapasso pode ser programado para diferentes respostas em frequência, permitindo relação de qualquer frequência para qualquer aumento ou diminuição de temperatura.

A relação temperatura/frequência é determinada por um algoritmo (Figura 7). A variação da frequência de estimulação também pode ser calculada por meio (relativo) de um valor medido da corrente e sua frequência de estimulação correspondente. O valor da frequência de estimulação selecionada é programável.

A figura 8 descreve a correlação temperatura/frequência acima da faixa relevante de temperatura, refletindo seis fases obtidas em repouso, atividade e febre.

I — Frequência de estimulação mínima durante o repouso noturno, utilizando variações da temperatura circadiana dos pacientes. II — Frequência de estimulação básica durante o dia, em repouso. III — Aumento da frequência de estimulação, de acordo com o aumento do exercício físico. IV — Frequência de estimulação máxima, durante o exercício físico. V — Frequência de estimulação durante a febre (semelhante a gerada pelo automatismo cardíaco, nessa ocasião). VI — Decréscimo rápido da frequência de estimulação no período de recuperação pós-exercício.

A resposta em frequência do marcapasso pode ser modificada, programando-se um **intervalo de partida**. Sua função é prevenir a queda

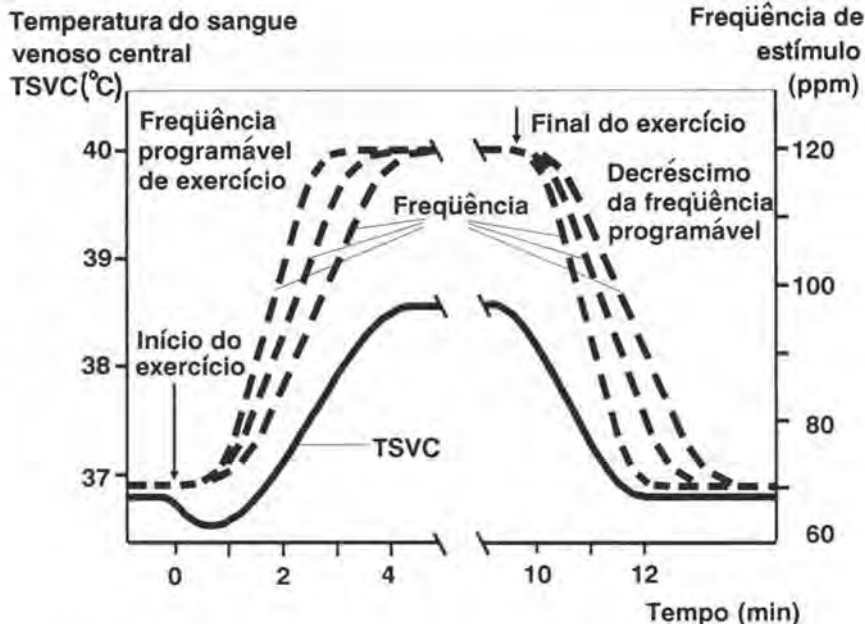


Fig. 6 — Correlação temperatura/frequência para um marcapasso com frequência controlada pela variação de temperatura.

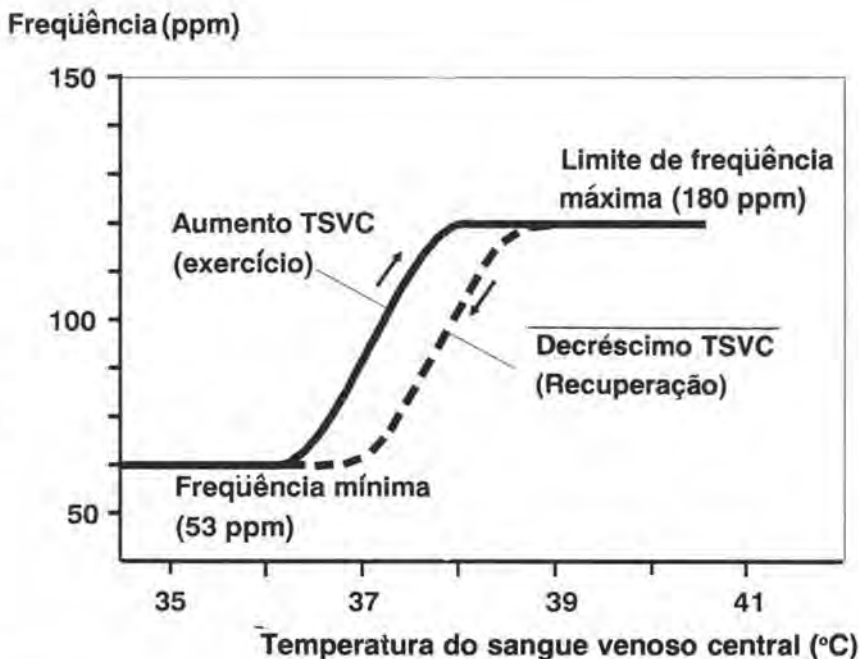


Fig. 7 — Correlação temperatura/frequência de um marcapasso com adaptação da frequência pela variação da temperatura.

da frequência de estimulação durante o início do exercício físico, quando a temperatura do sangue venoso central diminui. A frequência de estimulação permanece inalterada até que a temperatura sanguínea comece a subir. A frequência irá elevar-se com a temperatura até encontrar um

estado de equilíbrio que satisfaça as necessidades do exercício. Se o grau de esforço do exercício for elevado, a temperatura e a frequência de estimulação irão elevar-se até atingir a frequência máxima de estimulação. Na fase de recuperação, quando o nível de esforço do exercício é míni-

Frequência  
(ppm)

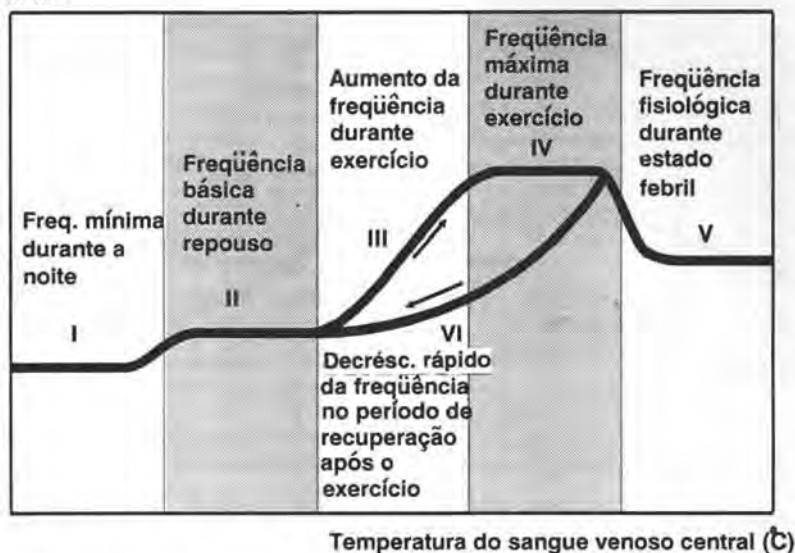


Fig. 8 — Programabilidade das correlações individuais de temperatura/frequência, para diferentes condições.

mo ou nulo, tanto a temperatura quanto a frequência de estimulação diminui, até que o valor da frequência básica de estimulação seja atingido. A relação adequada de temperatura/frequência será determinada e o gerador de pulso poderá ser programado de maneira adequada. Desta forma, a frequência apropriada é determinada no marcapasso para o exercício assim como para a fase de recuperação. Após esta etapa, quando a adaptação da frequência está determinada, ela será testada no ambiente habitual do paciente, por meio de um exame de Holter de 24 horas. Este procedimento assegura uma boa adaptação da frequência de estimulação em relação à variação da temperatura, de acordo com o desempenho do indivíduo. Dependendo do paciente, pequenas variações de temperatura poderão equivaler a grandes alterações na frequência de estimulação e vice-versa. A resposta típica da temperatura do sangue venoso central durante o exercício está demonstrada na figura 9, com três exemplos. A alta especificidade da temperatura do sangue venoso central e a carga de trabalho são refletidas pelo alto grau de proporcionalidade entre esses dois parâmetros. Os exemplos

também mostram a necessidade de diferentes respostas em frequências durante as fases de exercício e recuperação, conforme o programa efetuado. O significado do parâmetro controlável **temperatura do sangue**

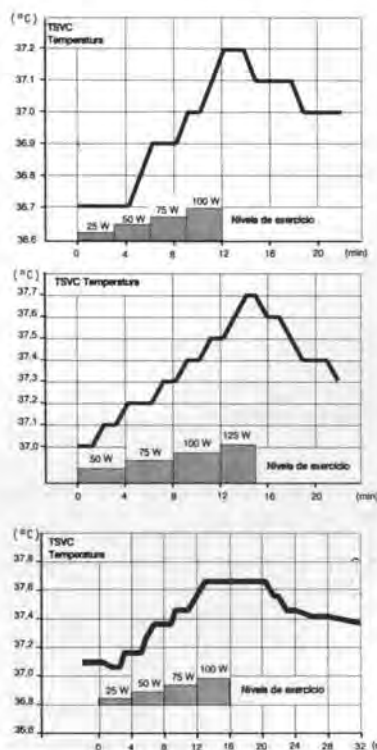


Fig. 9 — Temperatura do sangue venoso central obtida telemetricamente de um marcapasso implantado.

venoso central está evidenciado na relação fechada entre temperatura e carga de trabalho. Adicionalmente, os exemplos mostram que a fase de exercícios e de recuperação requerem diferentes respostas em frequência. Essas diferenças foram introduzidas no algoritmo de controle. Os dados mostrados na figura 9 foram obtidos por meio da telemetria (parâmetro temperatura), durante exercícios realizados numa bicicleta ergométrica.

O início do aumento da frequência controlada pela variação da temperatura é dependente do trabalho de carga (Figura 10). Quanto maior for e quanto mais cedo acionado o aumento da frequência mais rapidamente o gerador irá aumentar a frequência de estimulação. Durante um exercício normal, de nível próximo a 50W, a frequência começará a subir em aproximadamente 16 segundos, conforme estudos feitos por Koch, Isbruch e col.<sup>13, 14</sup>.

Um sistema controlado pela variação de temperatura beneficia especialmente os pacientes com aumento insuficiente de frequência durante exercícios mas também todos aqueles que necessitem de aumento da frequência cardíaca nas suas atividades diárias<sup>13, 14, 15, 16, 17</sup>. A figura 11 mostra a temperatura do sangue venoso central medida quatro minutos após o final de cada etapa do teste de exercício progres-

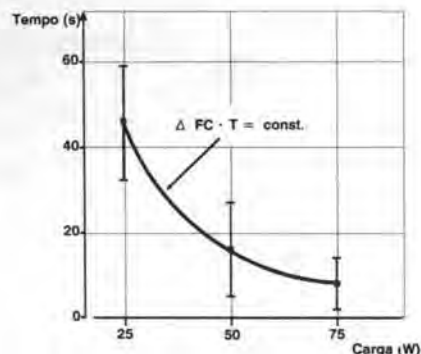


Fig. 10 — Início do aumento da frequência em função da intensidade do exercício (valores principais com padrões, expressados pela equação  $FC \cdot T = cte.$

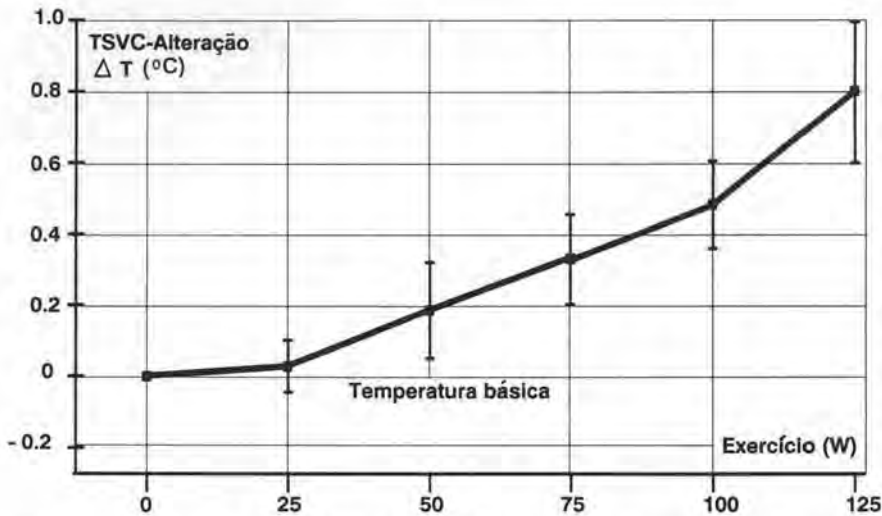


Fig. 11 — Elevação da temperatura (com desvio padrão) quatro minutos após o final de cada fase do teste de exercícios progressivos.

sivo (25, 50, 75, 100W). Após este período, foi observado apenas um discreto aumento na temperatura. Entretanto, diante de exercícios mais pesados, a elevação da temperatura pôde ser melhor observada, havendo um aumento de mais de 1,0°C.

A figura 12 mostra a temperatura do sangue venoso central em relação ao tempo, após o término do exercício. O valor referencial "0", nas ordenadas, representa o valor máximo de temperatura.

A análise e a interpretação dos dados obtidos confirmam a necessidade de programações independentes de temperatura/freqüência de estimulação durante a fase de recuperação pós-exercício, a fim de se obter uma redução fisiológica da freqüência de estimulação. Todos os dados extraídos levam à conclusão de que a temperatura do sangue venoso central decresce relativamente rápido em pacientes com grande resistência a exercícios pesados, os quais mostram um rápido aumento de temperatura durante o exercício

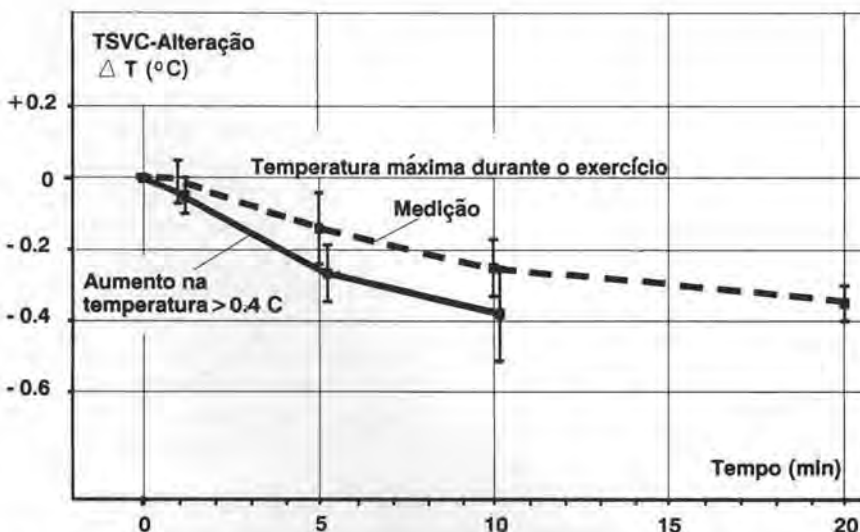


Fig. 12 — Decrescimento da temperatura do sangue venoso central com o passar do tempo, após o término do exercício (Valor principal com o desvio padrão).

(0,4°C). Conclui-se, portanto, que quanto melhor a tolerância a esforços físicos, mais rápido será o retorno da freqüência de estimulação ao nível normal.

Em adição ao sistema de estimulação responsivo, a fisiologia é, ou melhor, poderia ser uma importante ferramenta de trabalho, visando a análise, especialmente, da regulação circulatória. É baseado num sistema de análises<sup>5, 6</sup>, conhecido como "Modelo Humano", que tem sido descrito a relação temperatura/freqüência (Figura 13). A carga de trabalho do exercício é elevada a cada 6 minutos em aproximadamente 25W, o que corresponde a um consumo de 300 ml/min de oxigênio. A curva mostra o cálculo do consumo atual de O<sub>2</sub>, a temperatura do corpo, freqüência cardíaca, débito cardíaco e pressão aórtica.

Utilizando-se o "Modelo Humano", a temperatura do sangue venoso central é marcada, considerando-se o nível do exercício, conforme mostrado na figura 14. A comparação de resultados de testes realizados com 22 pacientes, que possuem o marcapasso Thermos responsivo em freqüência, demonstra a validade do modelo de Guyton-Coleman.

Considerações tecnológicas, clínicas e biométricas devem ser apreciadas para demonstrar que o sistema responsivo em freqüência com sensor de temperatura tem algumas vantagens significativas sobre outros sistemas:

— A técnica de implante do cabo-eletrodo é convencional, haja vista que o sensor está acoplado ao cabo-eletrodo;

— Versatilidade de opções para adaptar a resposta em freqüência às condições cardíacas do paciente, adaptando-se às suas necessidades individuais;

— Adaptação fisiológica da freqüência de estimulação não somente durante a fase de exercícios mas também no período de recuperação;

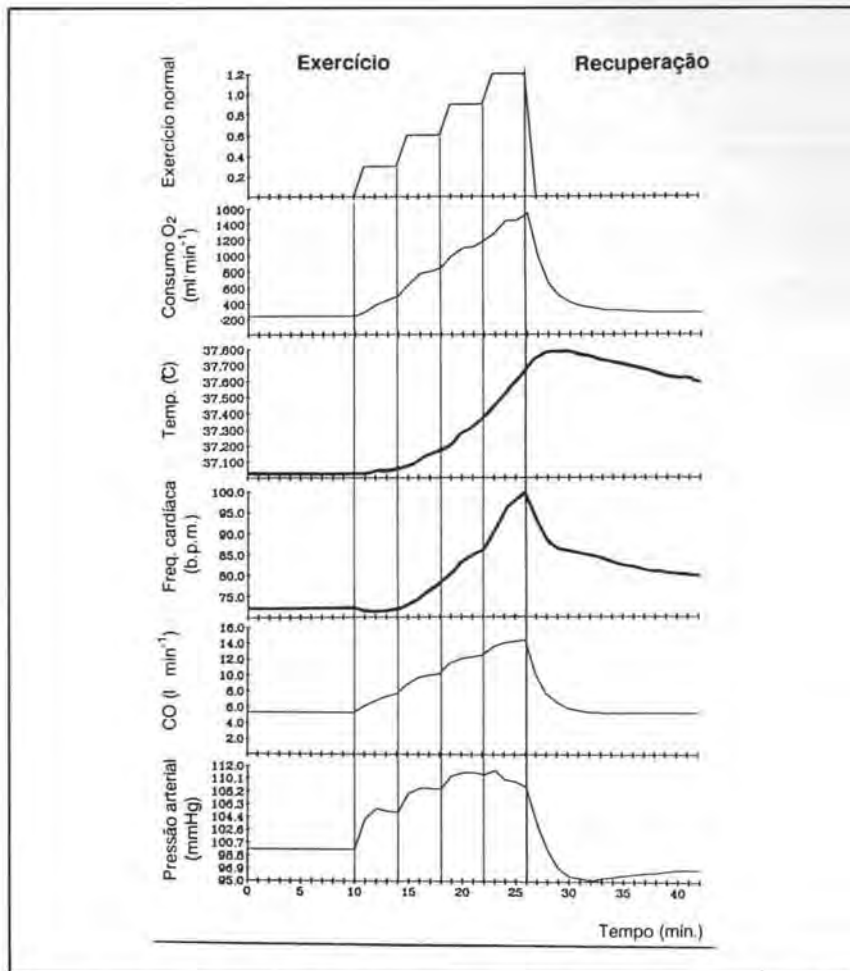


Fig. 13 — Resultados obtidos exercitando-se o computador "Modelo Humano" de Guyton-Coleman, baseado nas anotações de Guyton.

trolado pela variação de temperatura, tem se mostrado sem significância fisiológica ou clínica devido às adaptações inotrópicas iniciais, particularmente nos pacientes que tenham esse tipo de desempenho cardíaco, ou seja, que tenham um débito cardíaco adequado para essa fase do exercício. A conveniência do controle cronotrópico, associado ao aumento da temperatura do sangue venoso central<sup>18</sup> têm sido provados clinicamente. Quando analisamos o resultado terapêutico de 150 implantes documentados, pudemos provar que o sistema de controle da frequência através da variação da temperatura do sangue venoso central tem as mesmas características de um sistema de malha fechada. A investigação de vários níveis de exercício tem mostrado que a temperatura do paciente sobe mais lentamente quando utiliza um sistema de adaptação em frequência do que quando se utiliza um sistema de frequência fixa. Este resultado evidencia um retorno negativo. O sistema de controle da frequência cardíaca em decorrência da variação da temperatura mantém o estado natural da circulação.

— Redução da frequência diante da redução do metabolismo durante o descanso noturno, tomando-se como base a variação da temperatura circadiana do paciente;

— Aumento fisiológico da frequência durante episódios de febre, para um nível acima da frequência de estimulação, mas abaixo da frequência referente a exercícios pesados.

Como um marcapasso com controle de frequência do tipo malha aberta, o sistema apresentado oferece uma ótima adaptação de frequência de estimulação durante o exercício. O atraso na resposta em frequência mencionado por alguns autores, quando da discussão do sistema de adaptação da frequência con-

#### TSVC-Alteração $\Delta T$ (°C)

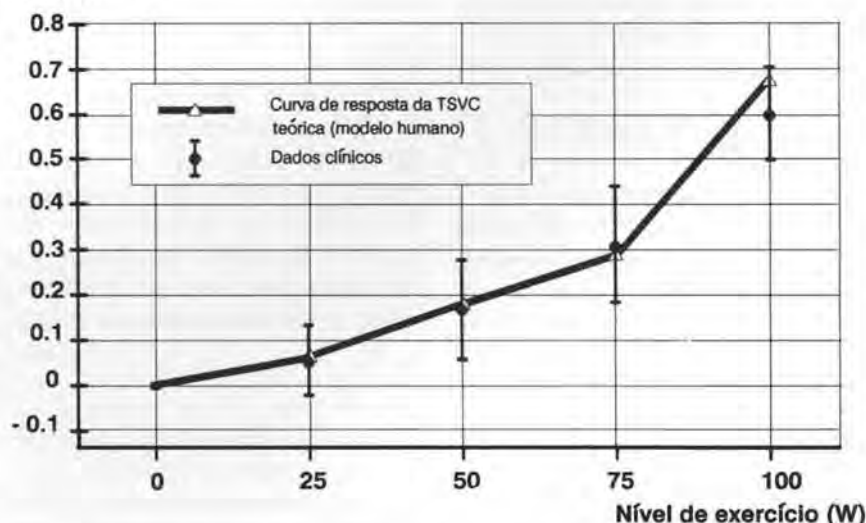


Fig. 14 — Comparação do estudo de 22 casos clínicos versus temperatura teórica do exercício. Atualmente, o "Modelo Humano" será modificado para que seja atualizado, a fim de se simplificar a indicação do algoritmo temperatura/frequência apropriada.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALT, E. — Schrittmachertherapie des Herzens, Munchen, 1986, Perimed Verlag.
2. BOHEIM, G.; SCHALDACH, M. — Frequenzadaption eines kunstlichen Herzschrittmachers uber einen Volumenregelkreis, *Biomedizinische Technik*, **33**: 100-105, 1988.
3. CAMILLI, L.; ALCIDI, L.; PAPESCHI, G. — A new pacemaker autoregulating the rate of pacing in relation to metabolic needs. n: Watanabe (ed) Cardiac Pacing: Proceedings of the 5th International Symposium. Excerpta Medica, Amsterdam, 1977, p. 414.
4. GOLD, R. D. — Ensuring the reability of hybrid microelectronic circuits. MD & DI, January: 38, 1985.
5. GUYTON, A. C.; COLEMAN, T. G. — Physical bases of circulatory transport: regulation and exchange, ed. E. B. Reeve, A. C. Guyton, 179-201, 1968 Philadelphia: Saunders.
6. GUYTON, A. C.; COLEMAN, T. G. — Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *Circ. Res. Suppl. 1*, **24**: 1-19, 1969.
7. GUYTON, A. C.; COLEMAN, T. G.; GRANGER, H. J. — Circulation overall regulation, *Annual Review of Physiology* **34**: 13-46, 1972.
8. HARDING, G. H. — Design and implementation of medical instrumentation. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, **4**: 11, 1985.
9. HICKS, R. E.; CHARLES, H. K. Jr., WAGNER, G. D.; ROMENESKO, B. M. — Trends in medical electronics using surface mounted components and hybrids, *Proc ISHM*: 283, 1983.
10. HUMEN, D. P.; ANDERSON, K.; BRUMWELL, D.; HUNTLEY, S.; KLEIN, G. — A pacemaker which automatically increases its rate with physical activity. In: Steinbach K (ed) Cardiac Pacing: Proceedings of the VIIth World Symposium on Cardiac Pacing. Steinkopff Verlag, Darmstadt, p. 259, 1983.
11. IBRAHIM, S. S. — Components for medical electronics, *Proc. ISHM*: 140, 1980.
12. KALE, V. — Design and fabrication of implantable medical hybrids. *Proc. ISHM*: 304, 1984.
13. KOCH, Th.; ISBRUCH, F.; PETERS W. et al — Erste klinische Erfahrungen mit dem temperaturgesteuerten Schrittmacher THERMOS 01, *Zeitschrift fur Kardiologie Suppl.* 2, Band 76, 1987.
14. KOCH, Th.; ISBRUCH, F.; WILLGEROTH, W.; GREWE, H.; HEUER, H. — Long-term results with the temperature controlled pacemaker Thermos 01 Video Cardiosim, 1988.
15. LACZKOVICS, A.; SIMBRUNNER, G.; LOSERT, U. et al. — Temperaturmessungen zur Steuerung der Herzfrequenz in der Schrittmacherchirurgie, *Kongressbericht Osterr. Ges. Chir* **23**: 119, 1982.
16. LACZKOVICS, A.; LAUFER, G.; OEHNER, Th.; SCHLICH, W. — First clinical results with a temperature guided rate responsive pacemaker. *PACE* **7/V**, 822, 1987.
17. NAUMANN D'ALNONCOURT, C.; SCHNABEL, F.; BAUMANN, B.; HELWING, H. P. — Temperaturgesteuerter Herzschrittmacher THERMOS 01 nach His-Bundel Ablation, *Herzschrittmacher*, **7**: 168-174, 1987.
18. RICKARDS, A. F.; NORMAN, J.; Relation between QT interval and heart rate. New design of physiologically adaptive cardiac pacemaker, *Br. Heart J.*, **45**: 56, 1981.
19. ROSS, J.; SOBEL, B. E. — Regulation of cardiac contraction, *Annual Review of Physiology*, **34**: 47-90, 1972.
20. ROSSI, P.; PLICCHI, G.; CANDUCCI, G.; ROGNONI, G.; AINA, F. — Respiratory rate as a determinant of optimal pacing rate. *PACE*, **6**: 502, 1983.
21. SALO, R. W.; PEDERSON, B. D.; OLIVE, A. L.; LINCOLN, W. C.; WALLNER, T. G. — Continuous ventricular volume assessment for diagnosis and pacemaker control. *PACE*, **7**: 1.267, 1984.
22. SCHALDACH, M. — Stand und Entwicklungstendenzen der Mikroelektronik in der biomedizinischen Technik. *EM — Elektrotechnik Maschinenbau*, **3**: 127, 1986.
23. SCHALDACH, M. — Reliability consideration in the design of implantable products, *Biomed. Technik*, **32**: 276-284, 1987.
24. SCHALDACH, M. — Present state and future trends in electrical heart stimulation, *Medical Progress through Technology*, **13**: 85-102, 1987.
25. WEISSWANGE, A.; CSAPO, G.; PERACH, W.; KANNEGIEBER, E. — Frequenzsteuerung von Schrittmachern durch Bluttemperatur, *Verh. Ges. Kreislaufforsch.*, **44**: 152, 1978.
26. WIRTZFELD, A.; GOEDEL-MEINEN, L.; BOCK, T.; HEINZE, R.; LIESS, H. D.; MUNTEANU, J. — Central venous oxygen saturation for the control of automatic rate responsive pacing, *PACE*, **5**: 829, 1982.

A aplicação da variação do sangue venoso central no controle da adaptação da frequência de estimulação diante da carga de trabalho (exercícios) foi baseada nas idéias e na cooperação do Prof. Dr. G. Csapo. O autor agradece ao Prof. Dr. Hutten, Physiological Institute of Mainz University, por muitas sugestões a respeito da aplicação do "Modelo Humano". Todos os procedimentos de computação e processamento de dados foram realizados por Dipl. Biol. H. J. Rübbecke do Zentralinstitut fuer Biomedizinische Technik — 14 — Erlangen. Algumas informações foram obtidas durante o acompanhamento clínico de pacientes que possuíam marcapassos controlados pela T.S.V.C., incluídas as observadas na Escola Paulista de Medicina.