Dispositivos eletrônicos implantáveis no tratamento de pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica

Cristiano de Oliveira Dietrich[1], Charles Dalegrave[1],
Claudio Cirenza[1], Angelo Amato Vincenzo de Paola[1]

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(1):32-8
RSCESP (72594)-1756

A doença de Chagas é importante causa de mortalidade em regiões endêmicas. Uma das principais manifestações da afecção é o envolvimento cardíaco. Na fase crônica da doença, como resultado de degeneração e fibrose miocárdica, podem ocorrer bradiarritmias e insuficiência cardíaca, bem como desenvolver-se o substrato para arritmias ventriculares. Morte cardíaca súbita e insuficiência cardíaca são as principais causas de óbito nesses pacientes. O uso de dispositivos eletrônicos implantáveis para tratamento de bradi e taquiarritmias tem importante papel na prevenção de morte súbita nesses pacientes. Neste artigo, será realizada uma revisão da utilização dos diferentes dispositivos na doença de Chagas.
Descritores: Doença de Chagas. Mortalidade. Marca-passo artificial. Insuficiência cardíaca.

Implantable electronical devices in the treatment of patients with chronic Chagas cardiomyopathy

Chagas disease is an important mortality cause in endemic countries. The main manifestation is the cardiac involvement. In the chronic stage of the disease, bradiarrhythmias and heart failure can develop due to tissue degeneration and myocardial fibrosis, as well as substrate development to ventricular arrhythmias. Sudden cardiac death and heart failure are the major causes of death in those patients. Implantable electronical devices to treat bradiarrhythmias and ventricular tachycardia have an important role in sudden death prevention. The authors review the utility of different cardiac devices in Chagas disease.
Key words: Chagas disease. Mortality. Pacemaker, artificial. Heart failure.

[1] Setor de Eletrofisiologia Clínica – Hospital São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo, SP.
Endereço para correspondência:
Angelo Amato Vincenzo de Paola – Setor de Hemodinâmica/Hospital São Paulo – Rua Napoleão de Barros, 715 – Vila Clementino – São Paulo, SP – CEP 04037-000

INTRODUÇÃO

Em países onde é endêmica, a doença de Chagas continua sendo um problema de saúde pública. Segundo registros da Organização Mundial da Saúde, estima-se que 18 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas pelo *Trypanosoma cruzi,* com taxa de 200 mil novos casos a cada ano.[1] A cardiopatia chagásica crônica é a principal e mais grave manifestação da doença, desenvolvendo-se em aproximadamente 30% dos pacientes após a primo-infecção.[2]

O perfil clínico da cardiopatia chagásica crônica caracteriza-se pelo desenvolvimento de insuficiência cardíaca, bradiarritmias, arritmias ventriculares e morte súbita.[3] Estima-se mortalidade de 20 mil casos por ano decorrente de cardiopatia chagásica[1], sendo a morte súbita responsável por 55% a 65%, a progressão da insuficiência cardíaca por 25% a 35%, e os fenômenos tromboembólicos pelo restante.[4] Diante das diferentes apresentações da cardiopatia chagásica, os dispositivos eletrônicos implantáveis tornam-se uma importante ferramenta para o tratamento da doença. Neste artigo, revisaremos a utilização atual desses dispositivos nos diferentes cenários clínicos da doença de Chagas.

MARCA-PASSO DEFINITIVO PARA TRATAMENTO DE BRADIARRITMIAS

Os pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica apresentam progressiva infiltração inflamatória e fibrose miocárdica, levando a aneurismas ventriculares e degeneração do sistema excitocondutor cardíaco. Os distúrbios de condução cardíacos observados no eletrocardiograma expressam sinais de comprometimento miocárdico.[5] A alteração eletrocardiográfica característica da cardiomiopatia chagásica é a associação de bloqueio de ramo direito e bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo. No entanto, outros distúrbios de condução, como bloqueios atrioventriculares de 1º, 2º ou 3º graus, podem ocorrer, bem como bloqueios do ramo esquerdo. Importante lembrar que essas alterações na condução cardíaca são a expressão de graus avançados de fibrose miocárdica e estão associadas com pior prognóstico.[6]

Nos pacientes portadores de bloqueio atrioventricular de 1º grau, o estudo eletrofisiológico pode ter indicação para definir o nível do bloqueio. Pacientes que apresentam, no estudo eletrofisiológico, aumento do intervalo AH não demonstraram risco aumentado de eventos cardiovasculares. Por outro lado, pacientes com bloqueio atrioventricular de 1º grau à custa do aumento no intervalo HV (> 70 ms) apresentaram risco significativamente maior de eventos, incluindo mortalidade cardíaca e morte súbita.[7]

Pacientes portadores de bloqueio atrioventricular de 2º grau avançado ou de 3º grau, na ausência de drogas bloqueadoras da condução atrioventricular, têm indicação de marca-passo definitivo, independentemente do nível anatômico do bloqueio. Nos pacientes que estão em uso de drogas com ação sobre o sistema de condução, é indicado aguardar 7 a 10 dias após sua suspensão para definir a conduta. A fibrilação atrial secundária a insuficiência cardíaca avançada nos pacientes chagásicos pode ser um desafio. Em casos de difícil controle clínico, ablação do nó atrioventricular e implante de marca-passo definitivo ou ressincronização cardíaca podem ser desejados. Marca-passo também deve ser indicado nos pacientes com bloqueio de ramo alternante, pois nesse caso existe clara evidência de comprometimento importante dos dois feixes de condução cardíacos e alto risco de progressão para bloqueio atrioventricular total.[8]

A função do nó sinusal também pode ser afetada em portadores de doença chagásica crônica. O mecanismo do comprometimento do nó sinusal pode ser causado por diminuição de seu automatismo, distúrbios da condução sinoatrial ou ambos. Nos pacientes chagásicos em que existe suspeita de doença do nó sinusal na avaliação clínica associada ao eletrocardiograma e ao Holter de 24 horas, o estudo eletrofisiológico com realização do tempo de recuperação do nó sinusal corrigido pode ser esclarecedor. Nos pacientes com tempo de recuperação do nó sinusal corrigido aumentado (maior que 550 ms) e/ou que apresentam bradicardia sinusal sintomática, pausas frequentes associadas a sintomas ou incompetência cronotrópica também devem ser consideradas para implante de marca-passo.[9]

Os distúrbios de condução intraventriculares são frequentemente observados em pacientes com doença de Chagas. Os casos de bloqueios bifasciculares devem ser mantidos sob observação, sem a necessidade de intervenção. Pacientes com bloqueio bifascicular associado a bloqueio atrioventricular de 1º grau apresentam incidência aumentada de morte súbita em decorrência da progressão para bloqueio atrioventricular total. No entanto, a progressão do bloqueio bifascicular para o bloqueio atrioventricular de 3º grau é lenta e não existem preditores clínicos ou laboratoriais que possam esclarecer o risco dessa evolução. Pacientes com distúrbios de condução atrioventricular ou intraventricular que se apresentam com síncope devem, obrigatoriamente, ser submetidos a estudo eletrofisiológico para realização de estimulação ventricular programada, pois possuem substrato cardíaco para desenvolver síncope decorrente de taquicardia ventricular com instabilidade hemodinâmica. Pacientes nos quais a taquicardia ventricular não foi indutível, mas que apresentam inter-

valo HV maior que 100 ms, devem ser encaminhados para implante de marca-passo, pelo alto risco de evoluir para bloqueio atrioventricular total.

O tipo de marca-passo a ser implantado deve ser avaliado individualmente, de acordo com as características de cada paciente. Pacientes que apresentam disfunção do nó sinusal associada a distúrbios de condução do nó atrioventricular ou intraventricular devem receber implante de marca-passo bicameral, para manter o sincronismo atrioventricular. Nos pacientes com indicação de marca-passo por condução atrioventricular prejudicada, a indicação do marca-passo uni ou bicameral vai depender do ritmo atrial predominante. Naqueles com ritmo sinusal, o marca-passo dupla câmara é imperativo para manter a sincronia cardíaca. Por outro lado, em pacientes que apresentam arritmias atriais persistentes ou crônicas (taquicardia, *flutter* ou fibrilação atrial), o implante de marca-passo ventricular unicameral pode ser preferido. No entanto, no caso de o dispositivo possuir função de cardioversor-desfibrilador na ausência de ablação do nó atrioventricular, o implante de marca-passo bicameral pode prevenir a ocorrência de terapias inapropriadas decorrentes de arritmias supraventriculares, por facilitar a discriminação.[8]

MORTE SÚBITA

A morte súbita na cardiopatia chagásica crônica decorre, principalmente, das taquiarritmias ventriculares.[4] Em menor escala, as bradiarritmias decorrentes de disfunção do nó sinusal ou bloqueio atrioventricular avançado são responsáveis pelo colapso hemodinâmico.[4] O envolvimento do miocárdio ventricular por fibrose, a presença de defeitos no sistema de condução (nó sinusal e sistema His-Purkinje) e o desenvolvimento de lesões no sistema nervoso autonômico do coração são fatores importantes na arritmogênese dos pacientes portadores da doença de Chagas.[10] Na presença de um deflagrador, como distúrbio eletrolítico, descompensação hemodinâmica ou isquemia tecidual, o miocárdio anormal torna-se capaz de desencadear um evento arrítmico fatal – fibrilação/taquicardia ventricular.[3,4] O manejo desses pacientes objetiva a estratificação de risco e a prevenção da morte por meio de medidas farmacológicas e não-farmacológicas.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação de risco tem como objetivo principal identificar pacientes com maior probabilidade de morte. A classificação desses pacientes em grupos de baixo, moderado e alto risco permite a otimização do tratamento por meio das diferentes ferramentas disponíveis. No entanto, o estratificador ideal de risco na população de pacientes com cardiopatia chagásica ainda é limitado. Diferentes estudos têm demonstrado o papel de variáveis clínicas na predição do risco de morte.

Recentemente, Rassi et al.[11] publicaram um escore para avaliação do risco de pacientes chagásicos. Nessa coorte, os autores encontraram, após análises uni e multivariada, seis variáveis clínicas preditoras de sobrevida. Cada variável recebeu uma determinada pontuação: cardiomegalia, 5 pontos; classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) III ou IV, 5 pontos; taquicardia ventricular não-sustentada no Holter-24 horas, 3 pontos; anormalidade segmentar ou difusa da contratilidade ventricular esquerda, 3 pontos; baixa voltagem dos complexos QRS no plano frontal, 3 pontos; e sexo masculino, 2 pontos. Os pacientes classificados em grupos de alto (12 pontos ou mais), médio (7 a 11 pontos) e baixo risco (6 pontos ou menos) apresentaram mortalidade em 10 anos de 84%, 44% e 10%, respectivamente. No mesmo estudo, os autores verificaram que a combinação de taquicardia ventricular não-sustentada e disfunção ventricular esquerda foi associada a risco 15 vezes maior para morte em relação a pacientes sem esses marcadores.

Em recente revisão sistemática de fatores prognósticos em pacientes com cardiopatia chagásica, o comprometimento da função ventricular esquerda (ecocardiografia ou angiografia) foi o mais consistente preditor de risco independente. Também foram definidos a classe funcional III ou IV e a presença de taquicardia ventricular não-sustentada como fatores prognósticos.[12]

O estudo eletrofisiológico pode ser um importante estratificador do risco. Leite et al.[13] avaliaram a estimulação ventricular programada na avaliação prognóstica de pacientes portadores de cardiopatia chagásica em uso de amiodarona ou sotalol. No seguimento médio de 52 meses, os pacientes com indução de taquicardia ventricular hemodinamicamente instável apresentaram maior taxa de mortalidade total, cardíaca e súbita em relação aos pacientes sem indução de arritmias ou que apresentavam apenas taquicardias ventriculares bem toleradas.

CARDIOVERSOR-DESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

Ainda existe carência de estudos prospectivos avaliando o benefício do cardioversor-desfibrilador implantável para a prevenção de morte em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Atualmente, as recomendações derivam da extrapolação dos resultados de estudos envolvendo a população de pacientes com cardiomiopatia isquêmica e dilatada idiopáti-

ca. Até o momento, apenas estudos retrospectivos ou coortes de pacientes chagásicos com cardioversor-desfibrilador implantável são disponíveis para auxiliar no tratamento dessa doença, trazendo controvérsias quanto ao uso do cardioversor-desfibrilador implantável nesses pacientes. Nesse contexto, Cardinalli-Neto et al.[14] acompanharam 90 pacientes chagásicos que receberam um cardioversor-desfibrilador implantável por taquicardia ventricular hemodinamicamente instável ou parada cardíaca ressuscitada decorrente de taquiarritmia ventricular. Os autores observaram taxa de mortalidade de 7% decorrente de morte súbita e de 30% em decorrência de progressão da insuficiência cardíaca no seguimento de 756 ± 581 dias. Apesar disso, acreditamos que o cardioversor-desfibrilador implantável deve ser considerado para prevenção de morte em pacientes com esse perfil de alto risco, pela possibilidade de recorrência do evento arrítmico fatal.

O problema está em identificar pacientes para prevenção primária, ou seja, aqueles que estão em risco de morte súbita, mas ainda não apresentaram um evento arrítmico grave. Utilizando os critérios propostos por Rassi et al.[11], seria possível identificar pacientes de alto risco nos quais o implante do cardioversor-desfibrilador implantável seria aceitável. Dessa forma, existe a necessidade imperiosa de um ensaio clínico randomizado e prospectivo para avaliar o benefício do implante de cardioversor-desfibrilador implantável nesses pacientes. Na falta de consistentes estudos na população de doentes chagásicos, podem ser utilizadas as recomendações para uso do cardioversor-desfibrilador implantável presentes nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, publicadas em 2007[15] (Tabela 1). Cabe ressaltar que essas diretrizes se baseiam em estudos prospectivos efetuados em pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica e dilatada (não-chagásicos).

MANEJO DOS PACIENTES COM MÚLTIPLAS TERAPIAS DO CARDIOVERSOR-DESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

A ocorrência de múltiplas terapias secundárias a taquiarritmias ventriculares é um problema importante para os pacientes chagásicos portadores de cardioversor-desfibrilador implantável. Diferentes estudos demonstraram que o choque pelo dispositivo afeta a qualidade de vida e a capacidade funcional dos pacientes. Na cardiopatia chagásica, tem sido verificada elevada taxa de terapias, como choques e estimulação antitaquicardia (Figura 1). Cardinalli-Neto et al.[14] demonstraram taxa de 71% de terapias para reversão de um episódio de taquiarritmia ventricular, dos quais 30% eram choques do cardioversor-desfibrilador implantável.

Tabela 1 - Recomendações para implante de cardioversor-desfibrilador implantável em pacientes com cardiopatia estrutural para prevenção primária e secundária[15]

Prevenção primária
Classe IIA:
– Pacientes com cardiomiopatia dilatada não-isquêmica, classe funcional II-III, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤ 35% e expectativa de vida de pelo menos um ano (NE A).
– Pacientes com cardiopatia não-isquêmica, classe funcional III-IV, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤ 35%, QRS ≥ 120 ms, para os quais tenha sido indicada terapia de ressincronização cardíaca e expectativa de vida de pelo menos um ano (NE B).

Prevenção secundária
Classe I:
– Parada cardíaca por taquicardia ventricular/fibrilação ventricular de causa não-reversível, com fração de ejeção ≤ 35% e expectativa de vida de pelo menos um ano (NE A).
– Taquicardia ventricular sustentada espontânea, com comprometimento hemodinâmico ou síncope, de causa não-reversível, com fração de ejeção ≤ 35% e expectativa de vida de pelo menos um ano (NE A).
Classe IIA:
– Sobreviventes de parada cardíaca por taquicardia ventricular/fibrilação ventricular /fibrilação ventricular de causa não-reversível, com fração de ejeção ≥ 35% e expectativa de vida de pelo menos um ano (NE B).
– Pacientes com taquicardia ventricular sustentada espontânea de causa não-reversível, com fração de ejeção ≥ 35% refratária a outras terapêuticas e expectativa de vida de pelo menos um ano (NE B).

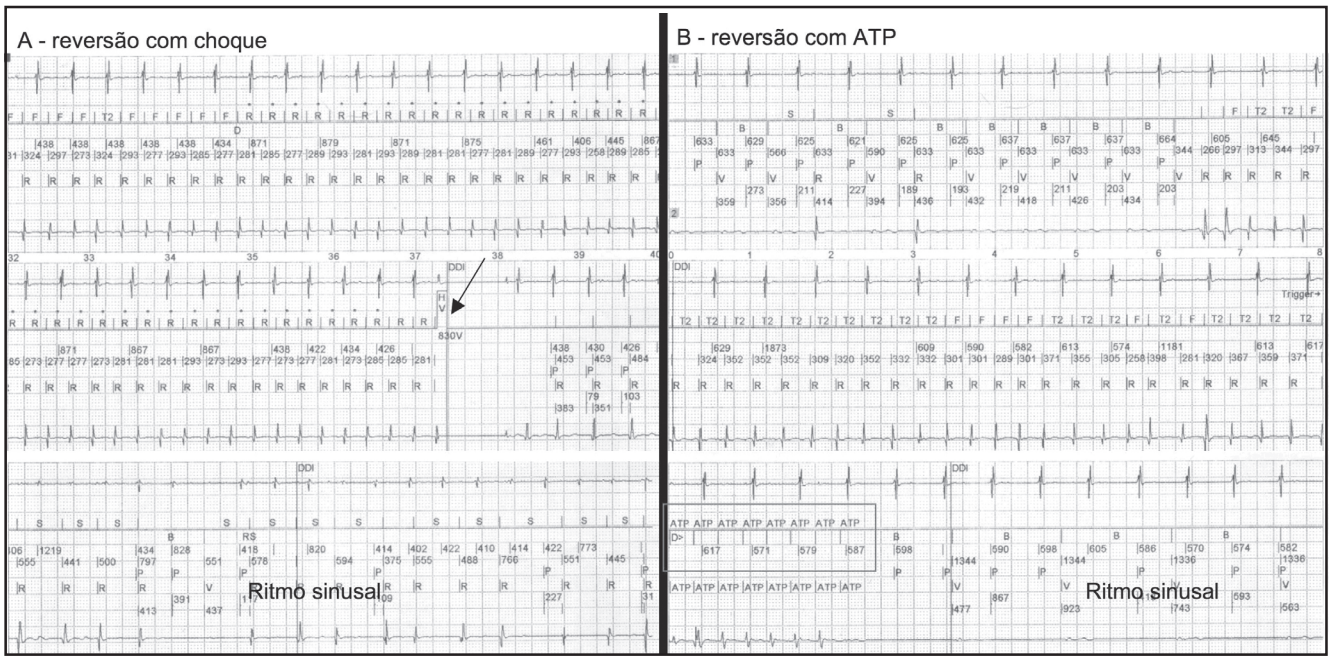


Figura 1. Demonstração da terapia apropriada pelo cardioversor-desfibrilador implantável. Em A, reversão para o ritmo sinusal pelo choque bifásico (830 V – seta). Em B, estimulação rápida antitaquicardia (ATP – retângulo).

A terapia medicamentosa com o uso de betabloqueadores e fármacos antiarrítmicos (principalmente amiodarona) tem sido útil no controle das arritmias ventriculares em pacientes com cardiopatia chagásica. Deve ser recomendada terapia betabloqueadora para todos os pacientes chagásicos com sintomas decorrentes de insuficiência cardíaca e/ou arritmias ventriculares. A associação de amiodarona tem se mostrado útil para controle de episódios de taquicardia ventricular. Outras drogas antiarrítmicas, como mexiletina, podem ser associada para os casos refratários.

A ablação por cateter tem se mostrado efetiva para controle da taquicardia ventricular sustentada recorrente e refratária ao tratamento farmacológico em pacientes chagásicos. Diferentes autores têm demonstrado a efetividade do procedimento com baixa taxa de complicações.[16,17] Em nossa instituição, 34 pacientes chagásicos foram submetidos a ablação por cateter em decorrência de tempestade elétrica (ou seja, mais de 2-3 choques/24 horas) do cardioversor-desfibrilador implantável. No seguimento médio de 12 meses, 77% dos pacientes permaneciam livres de qualquer novo evento arrítmico. Além disso, naqueles com recorrência de taquicardia ventricular, foi demonstrada redução significativa da taxa de choques por paciente (6,7 antes vs. 0,56 após a ablação; $p < 0,01$) (dados não publicados). A Figura 2 demonstra ablação por cateter em paciente com aneurisma apical com recorrentes episódios de taquicardia ventricular utilizando essa cicatriz como substrato para a reentrada.

TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO

A cardiomiopatia chagásica, como já discutido, apresenta uma manifestação polimórfica que pode levar a distúrbios de condução atrioventricular, intraventriculares, lesões segmentares no miocárdio e aumento do ventrículo esquerdo, que podem evoluir para graus avançados de disfunção ventricular esquerda.[18] A insuficiência cardíaca avançada, juntamente com as arritmias ventriculares, são as principais causas de mortalidade nesses pacientes.[11] Nas fases avançadas da doença de Chagas, a dilatação ventricular esquerda e os distúrbios de condução podem causar importantes graus de dessincronia ventricular, levando a significativa piora do desempenho cardíaco.

A maioria dos estudos de terapia de ressincronização cardíaca existentes até o momento foi realizada em pacientes em classe funcional III ou IV da NYHA, fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35% e com duração do QRS maior que 120 ms ou 150 ms, com aproximadamente 70% desses pacientes apresentando bloqueio de ramo esquerdo.

O uso da terapia de ressincronização cardíaca em pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca é uma opção de

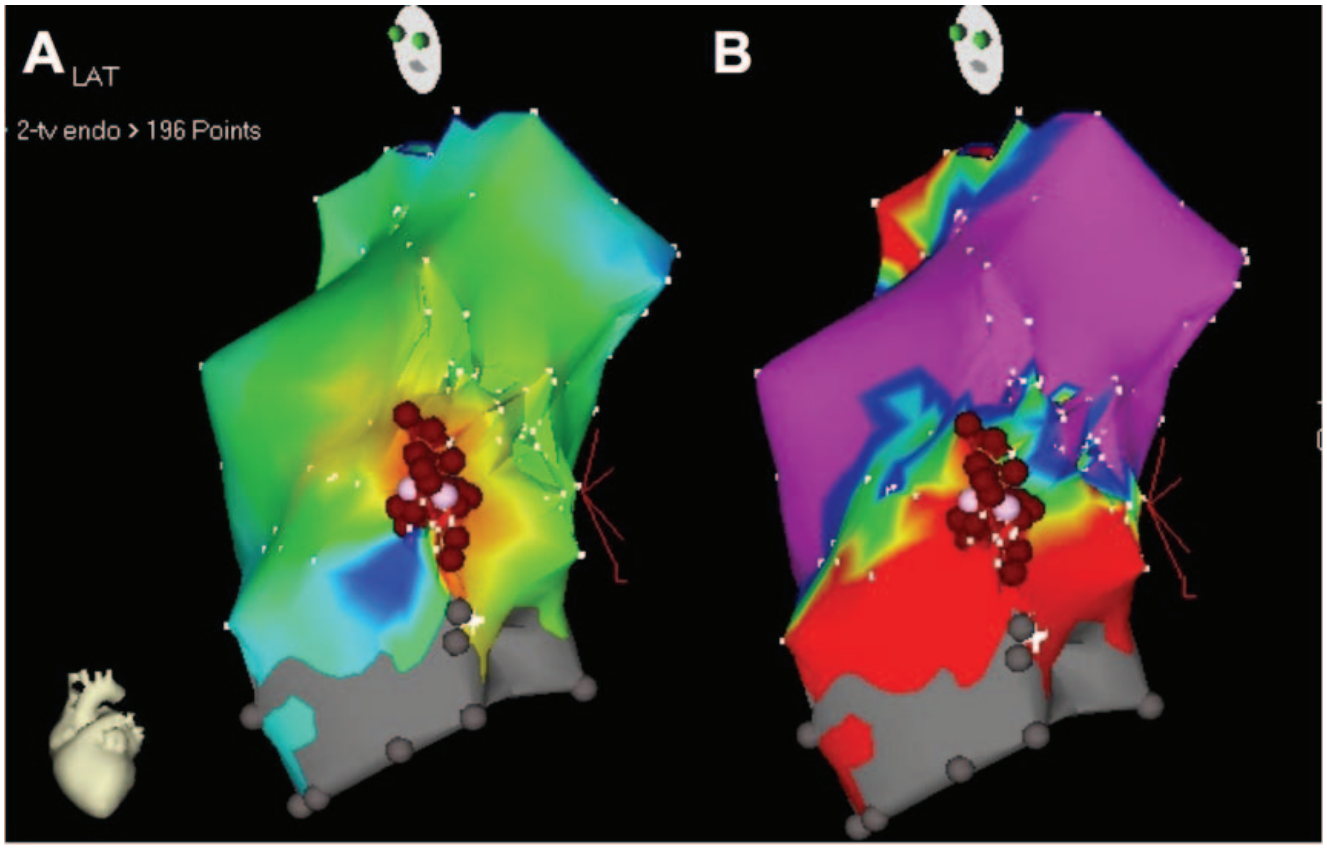


Figura 2. Ablação por cateter em paciente chagásica com grande aneurisma apical e frequentes terapias do cardioversor-desfibrilador implantável. Em A, nota-se o mapa de ativação da taquicardia ventricular, sendo definido o mecanismo de reentrada por meio da frente de onda inicial (coloração vermelha) encontrando a tardia (coloração azul-violácea). Em B, mapa de voltagem que auxilia na definição de uma grande cicatriz em região apical do ventrículo esquerdo. Na borda lateral dessa cicatriz foi realizada a ablação (pontos marrons e róseos), com controle dos episódios de taquicardia ventricular durante o seguimento clínico de dois anos.

tratamento, porém seu real benefício nesses pacientes ainda não está definido, por causa da carência de estudos prospectivos. De acordo com as diretrizes atuais, a terapia de ressincronização cardíaca está indicada em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35%, duração do QRS maior que 120 ms em classe funcional III ou IV da NYHA com tratamento clínico otimizado.[19] Apesar de os pacientes chagásicos apresentarem predominantemente bloqueio de ramo direito, distúrbios pelo ramo esquerdo também são frequentes. Então, nesses pacientes, podemos considerar avaliação da dessincronia ventricular esquerda por ecocardiograma ou Doppler tecidual para selecionar pacientes que terão maior benefício com o implante de ressincronizador.

REFERÊNCIAS

1. Control of Chagas' disease: second report of the WHO Expert Committee. Technical report series 905. Geneva: World Health Organization; 2002.
2. Bestelli RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: A comparison with dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol. 1997;60:187-93.
3. Rassi-Jr A, Rassi S, Rassi A, et al. Chagas' heart disease. Clin Cardiol. 2000;23:883-9.
4. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. Arq Bras Cardiol. 2001;76:75-96.
5. Andrade ZA. Immunopathology of Chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999;94 Suppl I:71-80.
6. Manzullo EC, Chuit R. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999;94 Suppl 1:317-20.
7. Valente N, Pimenta J, de Paola AAV. Estudos eletrofisiológicos seriados do sistema excito-condutor do coração de pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Arq Bras Cardiol. 2006 Janeiro;86(1):19-25.
8. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2008;117:e350-e408.
9. Greco OT, de Melo CS. Marcapasso na doença de Chagas. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2004:14(2): 357-70.
10. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation. 2007;115:1109-23.
11. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med. 2006 August 24;355:799-808.
12. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. Circulation. 2007;115:1101-8.
13. Leite LR, Fenelon G, Simoes A Jr, et al. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or soltalol. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003;14:567-73.
14. Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007;18:1236-40.
15. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). Arq Bras Cardiol. 200789(6): e210-e237.
16. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, et al. Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol. 1998;9:229-39.
17. Henz BD, Nascimento TA, Dietrich CO, Fenelon G, Cirenza C, Paola AAV. Epicardial and endocardial substrate mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia in patients with chronic chagasic cardiomyophathy [abstract]. Circulation. 2006;114:653.
18. Bestetti RB, Theodoropoulos TAD, Cardinalli-Neto A, Cury PM. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. Am Heart J. 2008;156:422-30.
19. Strickberger SA, Conti J, Daoud EG, et al. Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. Circulation. 2005;111: 2146-50.