

## Evidências atuais para indicação de cardiodesfibriladores implantáveis (CDI)

*Current evidences to indication of implantable cardioverter-defibrillators (ICD)*

Celso Salgado de Melo<sup>1</sup>, Luiz Maurício da Silva Júnior<sup>2</sup>, Bruna Perez Vazquez<sup>2</sup>, Thaís Perez Vazquez<sup>2</sup>, Júlio César de Oliveira<sup>3</sup>, Hebert Donizeti Salerno<sup>4</sup>, José Silveira Lage<sup>5</sup>

**Resumo:** O implante de cardiodesfibriladores automáticos surgiu na década de 1980 como tratamento alternativo na prevenção de arritmias graves em pacientes sobreviventes de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sintomática. Os resultados iniciais mostraram resultados favoráveis à prevenção de morte súbita e redução de mortalidade geral com o uso desses dispositivos. Diante disso, a comprovação dessas evidências por estudos randomizados tornou-se de suma importância para indicação dessa prótese. A revisão dos resultados desses estudos demonstrou que o implante de cardiodesfibrilador automático é primeira opção na terapêutica de pacientes com taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular com comprometimento hemodinâmico, sendo também superior ao tratamento farmacológico em pacientes com taquicardia ventricular sustentada sintomática ou após ressuscitação de parada cardiorrespiratória. Nos casos de doença arterial coronária, disfunção ventricular esquerda e presença de potenciais tardios ao eletrocardiograma, não há evidências em favor do implante desse dispositivo. O implante profilático de cardiodesfibrilador implantável em pacientes de alto risco com infarto agudo do miocárdio recente não reduz a mortalidade geral. Esse dispositivo não representa benefícios para a sobrevivência nos casos de cardiomiopatia dilatada idiopática. A terapia com cardiodesfibrilador implantável combinada à terapia de resincronização cardíaca melhora a qualidade de vida, a classe funcional e a capacidade física na insuficiência cardíaca moderada a grave. Esse dispositivo está associado a redução equivalente da mortalidade em idosos e em indivíduos mais jovens, sem comprometimento da qualidade de vida nos idosos, excluindo-se pacientes com comorbidades graves. O objetivo deste artigo é revisar os principais estudos clínicos em cardiodesfibrilador implantável, avaliando aspectos essenciais para indicação dessa terapêutica.

**Descritores:** Morte Súbita; Insuficiência Cardíaca; Estimulação Cardíaca Artificial; Desfibriladores Implantáveis; Ensaio Clínico.

---

**Abstract:** *The implantation of implantable cardioverter-defibrillators emerged in the 1980s as an alternative treatment in the prevention of serious arrhythmias in survivors of ventricular fibrillation or symptomatic ventricular tachycardia. Initial results showed favorable for prevention of sudden death and overall mortality reduction with implantable cardioverter-defibrillator results. Therefore, the evidence of such evidence by randomized trials has become of paramount importance for implantable cardioverter-defibrillator indication. A review of the results of*

---

Trabalho realizado na Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

**1** - Chefe do Serviço de Estimulação Cardíaca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). **2** - Aluno do curso de graduação em Medicina pela UFTM. **3** - Responsável pelo Serviço de Estimulação Cardíaca Artificial do Hospital Geral Universitário de Cuiabá, professor de Clínica Médica do Hospital Geral Universitário de Cuiabá e da Universidade Federal de Mato Grosso. **4** - Responsável pelo Serviço de Eletrofisiologia Cardíaca do Hospital Geral da Universidade de Cuiabá e do Hospital Jardim Cuiabá. **5** - Responsável pelo Serviço de Eletrofisiologia do Hospital Santa Rosa e do Hospital Amecor de Cuiabá.

**Correspondência:** Luiz Maurício da Silva Júnior. Rua Professora Edith França, 735 – Gameleira – Uberaba, MG, Brasil – CEP 38031-320

E-mail: luizmauriciosj@hotmail.com

Artigo submetido em 4/2014 e publicado em 6/2014.

these studies demonstrated that implantable cardioverter-defibrillator implantation is first choice in the treatment of patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation with hemodynamic compromise, being also superior to medical therapy in patients with symptomatic sustained ventricular tachycardia or after resuscitation from cardiac arrest. In cases of coronary artery disease, left ventricular dysfunction and presence of late potentials on electrocardiogram, there is no evidence in favor of implantable cardioverter-defibrillator implantation. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator implantation in high-risk patients with recent acute myocardial infarction does not reduce overall mortality. The implantable cardioverter-defibrillator does not represent benefits for survival in cases of idiopathic dilated cardiomyopathy. Combination therapy with implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy improves quality of life, functional class and exercise capacity in moderate to severe heart failure. The implantable cardioverter-defibrillator is associated with an equivalent reduction of mortality in elderly and younger subjects without impairment of quality of life in elderly patients, excluding patients with severe comorbidities. The purpose of this article is to review the implantable cardioverter-defibrillator main clinical studies, which are essential for evaluating this therapeutic indication.

**Keywords:** Death, Sudden; Heart Failure; Cardiac Pacing, Artificial; Defibrillators, Implantable; Clinical Trial.

## Introdução

Morte súbita cardíaca é definida como morte inesperada que ocorre no prazo de uma hora desde o início dos sintomas, quando o evento é testemunhado, e dentro de 24 horas após o indivíduo ser visto vivo e bem, quando não é testemunhado. A maior parte das mortes súbitas cardíacas ocorre fora do ambiente hospitalar ou das salas de emergência, havendo subestimação desse importante evento cardíaco, uma vez que as mortes súbitas cardíacas ocorridas fora do ambiente hospitalar não têm documentação, na maior parte das vezes<sup>1</sup>.

Os estudos randomizados discutidos neste artigo utilizaram a classificação de Hinkle & Thaler<sup>2</sup> para categorizar as causas de morte com base no local de ocorrência, no tempo de instalação dos sintomas e na presença de testemunhas. No ambiente não-hospitalar, a morte súbita cardíaca é a causa de mais de 60% de todas as mortes por doenças cardiovasculares, que representa a principal causa de morte em todo o mundo<sup>3</sup>.

A incidência anual de morte súbita cardíaca nos Estados Unidos (população total de aproximadamente 320 milhões) varia entre 180 mil e 250 mil casos por ano. Entre as principais causas de morte súbita estão as arritmias cardíacas, inclusive as decorrentes de infarto agudo do miocárdio (IAM). No entanto, outras causas potenciais, tais como acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, ruptura da aorta, e intoxicação por abuso de drogas ou álcool, precisam ser consideradas, embora a exclusão dessas causas não-cardíacas seja muitas vezes difícil<sup>4</sup>.

Na maioria dos casos, a morte súbita cardíaca é consequente a taquicardia ventricular, degenerando para fibrilação ventricular e assistolia em

sequência. Um estudo analisou os casos de parada cardiorrespiratória (PCR) confirmada, utilizando desfibrilador, e observou que nos três primeiros minutos de PCR o ritmo inicial era taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular em 71% dos indivíduos, assistolia em 18%, e atividade elétrica sem pulso em 11%<sup>5</sup>. A fibrilação ventricular pode ser uma manifestação de isquemia e a assistolia é frequentemente o primeiro ritmo de PCR causada por insuficiência cardíaca.

Os principais fatores de risco para morte súbita cardíaca estão bem explicitados na pirâmide de Wellens<sup>6</sup>: a) disfunção ventricular esquerda, avaliada pela fração de ejeção, sintomas de insuficiência cardíaca e avaliação funcional da New York Heart Association (NYHA); b) isquemia cardíaca, principalmente na doença arterial coronária (DAC) com sintomas de *angor pectoris*, anormalidade no teste de esforço ou estresse farmacológico na cintilografia de perfusão miocárdica; e c) instabilidade elétrica evidenciada por ectopias ventriculares, taquicardia ventricular não-sustentada, estudo eletrofisiológico positivo, presença de potenciais tardios no eletrocardiograma de alta resolução (ECG AR), alternância da onda T, dispersão do intervalo QT e anormalidade na variabilidade da frequência cardíaca.

A gravidade da insuficiência cardíaca tem relação com a modalidade de morte: na classe II, 64% das mortes são súbitas, 12% por insuficiência cardíaca congestiva e 24% por outras causas; na classe III, as mortes súbitas representam 59% dos casos, 26% por insuficiência cardíaca congestiva e 15% por outras causas; e na classe IV, 33% são súbitas, 56% das quais por insuficiência cardíaca congestiva e 11% por outras causas<sup>7</sup>.

Apesar de a sobrevivência após PCR não ter se alterado sensivelmente nas últimas três décadas, o prognóstico a longo prazo dos pacientes que sobrevivem à alta hospitalar após morte súbita cardíaca tem melhorado<sup>8</sup>.

Dados do *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico* (GISSI-2)<sup>9</sup> demonstram que pacientes com disfunção ventricular esquerda que apresentam mais de 10 ectopias ventriculares por hora têm maior risco de morte súbita aos 180 dias pós-infarto. IAM com supradesnivelamento de segmento ST está associado a arritmias ventriculares e PCR, sendo o risco de morte súbita cardíaca maior nos primeiros 30 dias após IAM, e diminui gradualmente com o tempo<sup>10</sup>.

Estudos randomizados e metanálises demonstraram que, no pós-infarto, fármacos antiarrítmicos das classes IA, IB e IC apresentam efeito desfavorável<sup>11,12</sup>, enquanto bloqueadores de canal de cálcio têm efeito neutro e betabloqueadores têm efeito protetor comprovado. Nos estudos que avaliaram o uso da amiodarona em pacientes com DAC e IAM prévio, houve redução da morte por arritmia, mas não da mortalidade total<sup>13,14</sup>.

No estudo do *Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina* (GESICA)<sup>15</sup>, envolvendo pacientes com insuficiência cardíaca, o uso da amiodarona resultou em diminuição da mortalidade, independentemente da presença de arritmias ventriculares complexas.

No estudo *Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy* (CHF STAT)<sup>16</sup>, a amiodarona mostrou tendência à redução da mortalidade em pacientes com cardiomiopatia não-isquêmica.

Tendo em vista o alto risco de recorrência de arritmias em sobreviventes de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sintomática, a necessidade de comprovar qual o melhor tratamento para reduzir a mortalidade desses pacientes era de suma importância. No final da década de 1980, vários centros nos Estados Unidos demonstraram redução significativa da morte súbita e da mortalidade total em decorrência do uso do cardioesfibrilador implantável (CDI), comparado com a terapia empírica com amiodarona, a terapia dirigida pelo estudo eletrofisiológico, e a cirurgia para correção de arritmias<sup>17-23</sup>.

Especialistas em eletrofisiologia e clínicos iniciaram então debates para definir o papel do CDI na prática clínica. Inúmeros pesquisadores consideravam que a realização de estudos randomizados em pacientes ressuscitados de PCR não constituía procedimento ético. Havia intensas críticas a essas posições, uma vez que a eficácia do novo

dispositivo deveria ser comprovada por meio de estudos randomizados. A ocorrência de altas taxas de complicação resultantes do implante do CDI também constituía prejuízo a sua disseminação. Finalmente, o crescimento exponencial da taxa de implantes e as implicações de ordem econômica tornaram-se razões suficientes para submeter o CDI a estudos clínicos randomizados<sup>24,25</sup>.

## Revisão dos estudos clínicos

O estudo de Kramer et al.<sup>26</sup> teve como objetivo o desenvolvimento e a validação de um escore de predição de risco para identificar pacientes com risco de óbito dentro de um ano, apesar da terapia com CDI. Dados clínicos detalhados de pacientes com implante de CDI foram coletados a partir de três centros de cuidados terciários. Um terço dos doentes foi selecionado aleatoriamente para formar o grupo de predição, a partir do qual um escore de risco foi desenvolvido utilizando regressão logística. Essa contagem foi então aplicada aos dois terços restantes da coorte (grupo de validação), para avaliar a precisão da previsão do escore de risco. A coorte total incluiu 2.717 pacientes com CDI, com média de idade de  $64,6 \pm 14,5$  anos, 77,2% de sexo masculino e 74,7% de prevenção primária. O escore de risco PACE (que incorpora doença arterial periférica, idade  $\geq 70$  anos, creatinina  $\geq 2$  mg/dl, e fração de ejeção  $\leq 20\%$ ) previu com precisão a mortalidade em 1 ano no grupo de validação. O estudo concluiu que a pontuação simples de escore de risco é capaz de predizer a mortalidade em um ano para pacientes que receberam implante de CDI, sendo os pacientes com escore de risco PACE  $\geq 3$  de alto risco para morte, apesar da terapêutica com implante de CDI. Como limitação, o presente estudo não apresentou grupo controle para a análise em questão.

## Estudos de prevenção secundária

Três estudos de prevenção secundária foram conduzidos de modo praticamente simultâneo.

O maior deles, o *Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators* (AVID)<sup>27</sup>, foi um estudo multicêntrico e randomizado, que incluiu 1.016 pacientes, dos quais 45% recuperados de fibrilação ventricular e os outros 55% com taquicardia ventricular sustentada com síncope ou com fração de ejeção  $\leq 0,40$  e sintomas sugestivos de comprometimento hemodinâmico grave decorrente de arritmia (pré-síncope, angina, insuficiência cardíaca congestiva). Desse conjunto, 507 pacientes foram randomizados para tratamento com CDI e os 509 restantes para o uso de fármacos antiarrítmicos, principalmente amiodarona. O desfecho primário observado foi a mortalidade geral.

Em acompanhamento médio de 18 meses, a taxa de mortalidade acumulada foi de  $15,8 \pm 3,2\%$  no grupo do CDI e de 39% na mortalidade em um ano, 27% em dois anos e 31% em três anos, favoráveis ao CDI. Houve redução de 56% da mortalidade por arritmia em três anos.

A população do AVID era virtualmente idêntica àqueles pacientes tratados por terapia guiada eletrofisiologicamente na década de 1980. Embora não houvesse necessidade de estudo eletrofisiológico para a inclusão, 572 pacientes foram estudados, com indução de taquicardia ventricular em 384 (67%). A sobrevida em um ano e três anos foi semelhante entre os pacientes beneficiados com CDI. Os pacientes com fração de ejeção  $\leq 0,35$  foram os mais beneficiados pelo CDI. A fração de ejeção, discretamente menor, dos pacientes com fibrilação ventricular e o menor uso de betabloqueadores no grupo tratado com fármacos antiarrítmicos tornaram essas diferenças não significativas quando da aplicação da análise de regressão de Cox.

O estudo AVID concluiu que o uso de CDI é a primeira opção na terapêutica de pacientes com taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular com comprometimento hemodinâmico. No entanto, esse estudo apresentou as seguintes limitações: ajuste empírico da dose de amiodarona, a despeito do ajuste por meio de estudo eletrofisiológico; não foi incluído grupo controle; foi utilizado mais de um tipo de CDI; considerou mortalidade global como desfecho primário, e não mortalidade por arritmia.

O *Canadian Implantable Defibrillator Study* (CIDS)<sup>28</sup> incluiu 659 pacientes, sendo critérios de inclusão fibrilação ventricular, taquicardia ventricular sustentada ou síncope aparentemente decorrente de taquicardia ventricular, porém não monitorada. O desfecho primário pesquisado foi a mortalidade geral, enquanto o desfecho secundário incluiu apenas a mortalidade por arritmias. De acordo com os critérios de eleição do estudo, 328 pacientes foram randomizados para tratamento com CDI e 331 para o uso de amiodarona, realizando-se acompanhamento médio de 35 meses. O grupo com implante de CDI apresentou redução de 20% na mortalidade total, além de redução de 33% na mortalidade por arritmias em comparação com o grupo que utilizou amiodarona, sem significância estatística entre os dados. O estudo CIDS, assim como o AVID, concluiu que o implante de CDI é superior ao tratamento com amiodarona nos pacientes com taquicardia ventricular sustentada sintomática ou após ressuscitação de PCR.

O *Cardiac Arrest Study Hamburg* (CASH)<sup>29</sup> foi um estudo prospectivo, multicêntrico e ran-

domizado, que incluiu 288 pacientes, todos recuperados de PCR secundária a arritmia ventricular documentada. Foram excluídos aqueles pacientes em que a PCR era secundária a cirurgia cardíaca, distúrbios hidroeletrólíticos, efeito de fármacos pró-arrítmicos ou tenha ocorrido nas primeiras 72 horas após IAM. Os pacientes foram randomizados entre os que receberam implante de CDI (99 pessoas) e os que usaram terapêutica farmacológica (189 pessoas) com fármacos antiarrítmicos (amiodarona, metoprolol ou propafenona). O desfecho primário observado foi a mortalidade geral e o desfecho secundário foi a morte súbita cardíaca e a recorrência de PCR nos dois anos de seguimento.

Após seguimento médio de 11 meses, houve interrupção precoce do tratamento no grupo que fez uso de propafenona, pelas taxas inaceitáveis de mortalidade (23%), em comparação com o grupo CDI (0%). O acompanhamento médio foi de 57 meses. Houve redução de 28% na mortalidade total e de 61% na mortalidade por morte súbita cardíaca no grupo que fez uso do CDI, sem significância estatística entre as diferenças observadas. Também não houve diferença significativa nos desfechos primário e secundário em relação ao grupo que fez uso de amiodarona comparado ao que usou metoprolol.

Esses estudos apresentaram limitações no que se refere à ausência de grupo controle, porque a natureza das arritmias testadas tornaria antiética a ausência de tratamento para esses pacientes. Portanto, pôde-se observar somente o benefício relativo de ambos os tratamentos.

Em 2000, uma metanálise<sup>30</sup> incluindo os estudos AVID, CIDS e CASH, totalizando 1.963 pacientes, demonstrou que o CDI reduziu o risco relativo de morte súbita cardíaca em 50% e a mortalidade total em 24%. Com base nesses dados, em 2002 as diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)<sup>31</sup> para implante de CDI elegeram pacientes com perfil clínico similar ao do estudo AVID como indicação classe I.

### Estudos de prevenção primária

Se por um lado os estudos anteriores apontam que o implante de CDI tem alta eficácia na prevenção secundária de pacientes com taquiarritmias ventriculares, a prevenção primária não foi estudada pelos mesmos, não se podendo inferir sobre essa prevenção somente a partir de tais estudos.

### Cardiopatía isquêmica

O mais interessante e controverso dos estudos que levam em conta a prevenção primária foi o *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation*

*Trial* (MADIT)<sup>32</sup>, cujo embasamento conceitual fundamentava-se no risco da associação de taquicardia ventricular não-sustentada e baixa fração de ejeção em pacientes no pós-IAM. Wilber et al.<sup>33</sup> demonstraram, em pacientes com taquicardia ventricular sustentada induzida e não suprimida no laboratório de eletrofisiologia, que o risco de morte seria de cerca de 30% em dois anos. No estudo MADIT, 196 pacientes foram seguidos por cinco anos, tendo como critério de inclusão IAM prévio há três semanas ou mais, classes funcionais I, II ou III, fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 35\%$ , taquicardia ventricular não-sustentada assintomática de 3 batimentos a 30 batimentos, taquicardia ventricular sustentada induzida por estudo eletrofisiológico e não suprimida por procainamida intravenosa. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: terapia com fármacos, principalmente amiodarona, ou CDI. O desfecho primário avaliado foi a mortalidade geral. Houve 39 mortes no grupo que fez uso de fármacos e 15 no grupo de CDI, e 60% dos pacientes receberam choques, confirmando o efeito protetor. A redução da mortalidade total foi de 54% e a de morte arritmica foi de 76% no grupo do CDI, em um seguimento médio de 27 meses. O estudo MADIT concluiu que no grupo de pacientes estudados, o implante de CDI apresentou eficácia semelhante à da terapia farmacológica na redução da mortalidade geral.

As principais críticas ao MADIT residem na alta porcentagem de pacientes que interromperam o uso de amiodarona e o uso desproporcional de betabloqueadores no grupo do CDI. Apesar disso, a análise de regressão de Cox mostrou não haver interação entre essas medicações e os respectivos grupos. Não houve grupo controle porque os participantes apresentaram alto risco para arritmias malignas. As sociedades de eletrofisiologia não adotaram o CDI de imediato pelas razões expressas anteriormente e também pelas implicações econômicas que acarretaria. Apesar dessas críticas, as diretrizes da ACC/AHA deram aos pacientes estudados pelo MADIT indicação classe I de CDI.

O *Multicenter Unsustained Tachycardia Trial* (MUSTT)<sup>34</sup> foi um estudo randomizado e controlado, que avaliou o papel do estudo eletrofisiológico na escolha da terapêutica em uma população similar à do estudo MADIT. Foram 2.202 pacientes envolvidos, com fração de ejeção  $\leq 40\%$ , todos com DAC classes I, II ou III e taquicardia ventricular não-sustentada. Desse total de pacientes, 1.435 não foram submetidos a randomização, tendo sido acompanhados apenas como registro, outros 767 foram submetidos ao estudo eletrofisiológico com indução de taquicar-

dia ventricular/fibrilação ventricular, e 63 recusaram a randomização. Dos 704 randomizados, 351 receberam terapêutica guiada pelo estudo eletrofisiológico e 26% responderam a fármacos classe I (10% à amiodarona e 9% ao sotalol); 46% não responderam aos fármacos testados, e, portanto, receberam o CDI; e os 353 restantes receberam placebo. O grupo CDI apresentou evolução significativamente mais favorável que os pacientes tratados com fármacos antiarrítmicos, com redução de risco de 55% de mortalidade total e de 76% de morte por arritmias em um seguimento médio de 39 meses. O grupo que não fez uso de fármacos antiarrítmicos teve melhor evolução quando comparado ao que as utilizou. Os pacientes do registro tiveram melhor evolução que o grupo sem terapia antiarrítmica. O estudo MUSTT concluiu que o estudo eletrofisiológico guiando o implante de CDI, em pacientes com alto risco de taquicardia ventricular/fibrilação ventricular e DAC, e sem fármacos antiarrítmicos, reduz de maneira significativa o risco de morte súbita cardíaca.

O *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG Patch Trial)<sup>35</sup> baseou-se na premissa de que pacientes com DAC, disfunção ventricular esquerda e presença de potenciais tardios ao ECG AR têm risco aumentado de morte súbita cardíaca. O objetivo foi avaliar o efeito do implante de CDI na sobrevivência desses pacientes, sendo o CDI implantado profilaticamente no momento da cirurgia de revascularização do miocárdio. O estudo contou com 900 pacientes com idade  $< 80$  anos, randomizados para o implante de CDI (446 pacientes) ou para o grupo controle (454 pacientes). O desfecho primário foi a avaliação da mortalidade total. Os grupos apresentavam características similares e foram acompanhados por  $32 \pm 16$  meses. Houve 101 mortes no grupo de CDI (71 por causas cardíacas) e 95 mortes no grupo controle (72 por causas cardíacas). O risco relativo de morte por qualquer causa foi calculado por meio da análise de regressão de Cox, resultando em 1,07 [intervalo de confiança (IC) de 95%, 0,81-1,42;  $P = 0,64$ ], sem diferenças significantes entre os dados, concluindo não haver evidências em favor do implante de CDI para esse grupo de pacientes.

O *Multicenter Automatic Defibrillator Implantable Trial II* (MADIT II)<sup>36</sup> teve início em 1997 e foi encerrado em 2001. Teve como objetivo primário avaliar a mortalidade total, comparando um grupo de pacientes que se submeteu a tratamento convencional e implante de CDI a outro que utilizou terapia convencional após IAM. Os critérios de inclusão foram: IAM com pelo menos 30 dias de evolução e fração de ejeção  $\leq 30\%$ , não sendo elegíveis pacientes com história de arritmia

ventricular, marcadores positivos para arritmia ou que haviam se submetido a estudo eletrofisiológico. Os critérios de exclusão foram: PCR prévia, síncope não relacionada a IAM, classe funcional IV, revascularização miocárdica ou revascularização não-cirúrgica antes de três meses de inscrição no estudo, uso de fármacos antiarrítmicos, exceto para arritmias atriais, pacientes com indicação de CDI e presença de comorbidades capazes de diminuir a sobrevida durante o estudo. Um total de 1.232 pacientes foi randomizado em dois grupos de tratamento, na proporção de 3:2. No primeiro grupo os pacientes foram tratados com terapia clínica convencional e implante de CDI; já o segundo grupo foi tratado exclusivamente com terapia clínica convencional, conforme prescrição do médico assistente. Essa proporção resultou em 742 pacientes recebendo CDI e 490 recebendo terapia convencional. Durante um seguimento médio de 20 meses, as taxas de mortalidade foram de 19,8% no grupo convencional e de 14,2% no grupo CDI, indicando redução de risco relativo de 31% [hazard ratio (HR), 0,69; IC, 51-93; P = 0,0016], o que evidenciou superioridade do tratamento com CDI em pacientes com DAC e risco moderado. O estudo MADIT II concluiu que pacientes com comorbidades de alto risco e DAC em estágio avançado apresentam risco elevado de mortalidade após implante de CDI em seguimento a longo prazo. Já em pacientes com DAC em estágio não avançado e risco moderado, o implante de CDI é superior à terapêutica clínica convencional.

O *Defibrillator After Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT)*<sup>37</sup> comparou a mortalidade geral em pacientes com IAM prévio submetidos ou não a implante de CDI. Os critérios de inclusão foram IAM prévio, fração de ejeção  $\leq 35\%$  e anormalidade da função autonômica cardíaca, avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca ou frequência cardíaca média  $> 80$  bpm ao Holter de 24 horas. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: um com CDI e terapia clínica otimizada para IAM (342 pacientes) e outro apenas com terapia clínica otimizada para IAM (310 pacientes). Não houve diferenças estatísticas relativas às características clínicas, à terapia de repercussão e ao tratamento clínico entre os dois grupos. Durante seguimento médio de  $30 \pm 13$  meses, não houve diferença na mortalidade total nos dois grupos, com 62 óbitos no grupo de CDI e 58 no grupo de terapia convencional somente (HR, 1,08; IC, 0,76-1,55; P = 0,66). No entanto, houve mais mortes cardíacas não-arrítmicas no grupo de CDI, por razões não esclarecidas. Especula-se que a terapêutica otimizada após o IAM

possa prevenir ou retardar o remodelamento ventricular que contribui para o mecanismo eletrofisiológico de morte súbita cardíaca, retardando por meses ou anos os possíveis benefícios decorrentes do CDI para a prevenção da morte súbita após o IAM. Dessa forma, o estudo DINAMIT concluiu que o implante profilático de CDI nos pacientes de alto risco com IAM recente não reduz a mortalidade geral, embora reduza a taxa de morte decorrente de arritmia, o que é compensado pelo aumento da mortalidade por causas não-arrítmicas.

O *Defibrillator Implantation Early after Myocardial Infarction (IRIS)*<sup>38</sup> foi um estudo randomizado, prospectivo, multicêntrico, investigador-iniciado, publicado em 2009, que randomizou 898 pacientes com IAM com ou sem supradesnívelamento do segmento ST prévio, selecionando 445 para implante de CDI e 453 para terapia farmacológica isolada. Os critérios de exclusão foram: presença de arritmias ventriculares anteriores ao evento isquêmico ou nas primeiras 48 horas pós-IAM e com necessidade de tratamento, insuficiência cardíaca congestiva classe IV, intervalo de mais de 31 dias entre o IAM e o estudo, indicação de cirurgia de revascularização do miocárdio, distúrbios psiquiátricos, comorbidades graves e instabilidade clínica. Os critérios de inclusão compreenderam frequência cardíaca  $\geq 90$  bpm e fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 40\%$  ou taquicardia ventricular não-sustentada com frequência cardíaca  $\geq 150$  bpm. O objetivo primário foi a comparação entre as taxas de mortalidade geral nos dois grupos. No seguimento de 37 meses, ocorreram 116 mortes no grupo de CDI e 117 no grupo controle, sem redução da mortalidade geral nos pacientes tratados com implante de CDI (HR, 1,04; IC, 0,81-1,35; P = 0,78); entretanto, houve redução da mortalidade por causa cardíaca no grupo de CDI (27 vs. 60; HR, 0,5; P = 0,049). O estudo IRIS concluiu que não há evidências de que o implante de CDI aumente a sobrevida de pacientes com IAM prévio. O risco de morte súbita de causa cardíaca é reduzido com implante de CDI, porém o risco de morte por causas não-cardíacas é aumentado em relação aos pacientes que receberam apenas terapia farmacológica otimizada.

O subestudo MADIT-II<sup>39</sup> foi desenhado com o objetivo de avaliar o benefício da terapia desfibriladora na redução da mortalidade em pacientes idosos elegíveis. Foram selecionados 1.232 pacientes com IAM prévio e fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 0,30$ , dos quais 204 com  $\geq 75$  anos de idade. Dos 204 pacientes, 121 foram submetidos a implante de CDI, com covariáveis clínicas semelhantes em pacientes idosos randomiza-

dos para terapia convencional e para implante de CDI. A taxa de risco de mortalidade em pacientes com  $\geq 75$  anos de idade atribuídos ao implante de CDI em comparação com aqueles em terapia convencional foi de 0,56 (IC de 95%, 0,29-1,08;  $P = 0,08$ ) com seguimento de 17,2 meses. Comparativamente, a taxa de risco em pacientes com  $< 75$  anos de idade atribuídos ao implante de CDI foi de 0,63 (0,45-0,88;  $P = 0,01$ ) após 20,8 meses de seguimento. Os idosos tiveram reduções similares em qualidade de vida, independentemente da randomização. Diante desses dados, o estudo concluiu que o implante de CDI está associado a redução equivalente da mortalidade em pessoas idosas e em pacientes mais jovens, sem comprometimento da qualidade de vida nos indivíduos de idade mais avançada. Pacientes com graves comorbidades com risco de vida não foram incluídos no MADIT-II<sup>36</sup>, e a extrapolação dos resultados para esses pacientes é inadequada. Portanto, em pacientes devidamente qualificados com DAC e função ventricular esquerda comprometida, a indicação de implante de CDI não deve ser baseada apenas na idade avançada.

#### Cardiopatía não-isquêmica

O *Cardiomyopathy Trial* (CAT)<sup>40</sup> foi um estudo randomizado que comparou o CDI à terapia médica convencional em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática de diagnóstico recente ( $\leq 9$  meses) e baixa fração de ejeção ( $\leq 30\%$ ). Os critérios de inclusão foram: cardiomiopatia dilatada idiopática  $\leq 9$  meses de evolução, fração de ejeção  $\leq 30\%$ , classe funcional II ou III, assintomáticos e sem taquiarritmias ventriculares documentadas. Já os critérios de exclusão compreenderam: DAC prévia, IAM prévio, consumo abusivo de álcool, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular documentadas, histórico de bradicardia sintomática, e portadores de cardiomiopatia hipertrófica ou restritiva e de doença valvular significativa. O desfecho primário avaliado foi a mortalidade geral após um ano de seguimento. Um total de 104 pacientes foi randomizado em dois grupos: 50 para o grupo de CDI e 54 para terapia médica convencional. Houve 30 mortes no grupo CDI e 17 no grupo de terapia convencional ( $P = 0,55$ ), mostrando não haver evidência a favor do CDI. A análise crítica desse estudo, realizado com uma amostra muito pequena, constatou taxas de mortalidade surpreendentemente baixas, e a mortalidade em um ano não alcançou 30% no grupo de terapia convencional. Concluiu-se que não há benefícios para a sobrevivência no implante de CDI para tratamento dos pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática.

O *Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation* (DEFINITE)<sup>41</sup> foi um estudo prospectivo, randomizado, investigador-iniciado, com os seguintes critérios de inclusão: pacientes com cardiomiopatia não-isquêmica, fração de ejeção  $\leq 36\%$ , presença de arritmias ventriculares e história de insuficiência cardíaca congestiva sintomática. Os critérios de exclusão compreenderam insuficiência cardíaca congestiva classe IV e candidatos a implante de CDI, pacientes submetidos a estudo eletrofisiológico nos três meses prévios, portadores de marcapasso definitivo, candidatos a transplante cardíaco, história familiar de cardiomiopatia ou de morte súbita cardíaca, miocardite aguda ou doença cardíaca congênita. O desfecho primário avaliado foi a mortalidade geral e o secundário, a morte súbita por arritmia. Os 458 pacientes do estudo foram seguidos por um tempo médio de 29 meses, sendo randomizados em dois grupos: um grupo com 229 pacientes, submetidos a terapia médica convencional (inibidores da enzima de conversão e betabloqueadores) e o outro grupo submetido a implante de CDI de câmara única, aliado ao uso de terapêutica farmacológica convencional. Houve 28 mortes no grupo de CDI, com taxa de mortalidade em dois anos de 14,1% e 40 mortes no grupo de terapia convencional, com 7,9% de taxa de mortalidade no mesmo período [risco relativo (RR), 0,65; IC, 0,4-1,06;  $P = 0,08$ ]. Considerando as mortes por arritmia, houve 3 óbitos no grupo de CDI e 14 no grupo de tratamento convencional (RR, 0,20; IC, 0,06-0,71;  $P = 0,006$ ). Esse estudo mostrou redução significativa da morte arritmica pelo CDI e ausência de impacto significativo na mortalidade geral, concluindo que o implante rotineiro de CDI nos casos de cardiomiopatia não-isquêmica e disfunção ventricular grave não é recomendado; porém, em decorrência da redução da mortalidade por arritmias, o uso de CDI deve ser considerado em alguns casos particulares.

No estudo *Sudden Cardiac Death in Heart Failure* (SCD-HeFT)<sup>42</sup>, o desfecho primário foi a avaliação da mortalidade total em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classe II ou III e fração de ejeção  $\leq 35\%$ . Para isso, foram randomizados 2.521 pacientes, 847 para tratamento clínico otimizado e placebo, 845 para terapia clínica e amiodarona, e 829 para terapia clínica e CDI unicameral ventricular. Os grupos placebo e amiodarona foram conduzidos de modo duplo-cego. A fração de ejeção ventricular esquerda média foi de 25%, e 70% dos pacientes incluídos no estudo foram classificados na classe II. Havia 52% de insuficiência cardíaca congestiva de causa isquêmica e 48% de não-isquêmica.

mica. O seguimento médio foi de 45,5 meses. Houve 244 mortes (29%) no grupo placebo, 240 (28%) no grupo amiodarona e 182 (22%) no grupo CDI. Quando comparada ao placebo, a amiodarona foi associada a risco similar de morte (HR, 1,06; IC de 97,5%, 0,86-1,30; P = 0,53) e a terapia com CDI foi associada a decréscimo absoluto de 7,2%. Esses resultados tiveram variação de acordo com a etiologia da insuficiência cardíaca congestiva (isquêmica ou não-isquêmica), porém não sofreram interferência da classe da insuficiência cardíaca congestiva, ou seja, na classe III observou-se aumento de mortalidade nos pacientes tratados com amiodarona e nenhuma diferença entre o tratamento com CDI ou placebo. Portanto, nos pacientes das classes II ou III e fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 35\%$ , a amiodarona não apresentou efeito favorável na sobrevida, enquanto a terapia com CDI unicameral ventricular reduziu a mortalidade total em 23%.

O *Chronic Use of Amiodarone Against Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Primary Prevention of Death in Patients with Chagas Cardiomyopathy Study* (CHAGASICS)<sup>43</sup> é um estudo brasileiro, multicêntrico e randomizado, e sua importância reside no fato de ser o primeiro a avaliar a efetividade do implante de CDI na prevenção primária de óbitos em pacientes com cardiomiopatia chagásica e taquicardia ventricular não-sustentada, com risco de morte moderado a alto. Pacientes de 28 centros brasileiros serão selecionados entre setembro de 2013 e setembro de 2016, com previsão de conclusão em setembro de 2019. Os critérios de inclusão compreendem: faixa etária entre 18 anos e 75 anos, teste sorológico positivo para doença de Chagas por pelo menos dois métodos diferentes (hemaglutinação indireta, imunofluorescência ou enzima) documentado nos últimos 6 meses, escore de risco de Rassi<sup>44</sup> de pelo menos 10 pontos, e pelo menos um episódio de taquicardia ventricular não-sustentada ao Holter de 24 horas. Além de avaliar se o implante profilático de CDI reduzirá a mortalidade em comparação com a amiodarona em pacientes com cardiomiopatia chagásica, taquicardia ventricular não-sustentada e risco de morte moderado a elevado, esse estudo também ajudará a estabelecer a validade do escore de risco de Rassi na estratificação de risco nesse grupo específico de cardiopatas.

Os estudos apresentados demonstraram o benefício do implante de CDI em pacientes sem história de PCR e sem taquiarritmias ventriculares, mas com fatores clínicos de risco (insuficiência cardíaca congestiva sintomática com fração de

ejeção reduzida), indicando maior risco de morte. Nem todos os estudos incluíram pacientes com > 65 anos de idade na randomização como candidatos a implante de CDI para prevenção primária de eventos cardíacos fatais. O MADIT-II<sup>36</sup> incluiu pacientes dessa faixa etária e encontrou que os indivíduos com > 65 anos de idade tiveram benefício de sobrevivência relativamente mais baixo comparativamente aos pacientes mais novos. Já o estudo SCD-HeFT<sup>42</sup> não mostrou benefício estatisticamente significativo na prevenção da morte súbita em pacientes com > 65 anos de idade tratados com implante de CDI.

O estudo de Groeneveld et al.<sup>45</sup> foi desenhado para esclarecer essas questões, com o objetivo de avaliar os resultados de saúde e os custos do tratamento de pacientes idosos que receberam CDI para a prevenção primária de morte súbita cardíaca. Foram identificados 7.309 pacientes hospitalizados em caráter de urgência no período entre outubro de 2003 e setembro de 2005, com diagnóstico primário de insuficiência cardíaca congestiva e que receberam implante de CDI para prevenção primária de morte súbita cardíaca. Também identificaram-se 397.156 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que haviam sido hospitalizados no mesmo período, mas que não receberam CDI. Foram excluídos 184 pacientes com CDI (3%), cujo escore de propensão não pôde ser estreitamente alinhado com um controle. Assim, o grupo de análise final incluiu 7.125 pacientes com CDI. As taxas de mortalidade a curto prazo diferiram marcadamente entre os grupos: no grupo CDI houve 13% de mortalidade no primeiro ano após o implante, em comparação com 23% do grupo controle (P < 0,001). A diferença de mortalidade aumentou no segundo ano, com 17% no grupo CDI e 29% no grupo controle (P < 0,001). Diante desses resultados, os autores concluíram que há benefício no implante de CDI para prevenção primária entre pacientes idosos, a um custo comparável com os tratamentos recentes preconizados. Tendo em vista o rápido crescimento desse segmento populacional, é importante expandir a cobertura do implante de CDI e providenciar fontes de recursos para tal.

O estudo realizado por Yung et al.<sup>46</sup> partiu do princípio de que o benefício do implante de CDI em pacientes idosos é controverso e pode ser mascarado pelas causas de mortalidade não-arrítmica. O objetivo desse estudo foi avaliar o impacto da idade nas terapias e os resultados do implante de CDI na prevenção tanto primária como secundária. Tratou-se de estudo prospectivo, incluindo 5.399 destinatários de CDI, em Ontário, Canadá, no período de fevereiro de 2007 a setembro de

2010. A escolha da terapia e o registro das complicações foram realizados por meio de conduta em consultas ambulatoriais. Os principais destinatários de CDI apresentavam idade de 18 anos a 49 anos ( $n = 317$ ), 50 anos a 59 anos ( $n = 769$ ), 60 anos a 69 anos ( $n = 1.336$ ), 70 anos a 79 anos ( $n = 1.242$ ) e  $\geq 80$  anos ( $n = 275$ ), e a mortalidade aumentou com a idade (2,1, 3, 5,4, 6,9 e 10,2 óbitos por 100 pessoas-ano, respectivamente;  $P < 0,001$ ). Quanto à prevenção secundária, a mortalidade também foi crescente entre essas faixas etárias (3,8, 6,1, 8,7 e 15,5 mortes por 100 pessoas-ano, respectivamente;  $P < 0,001$ ). Já as taxas de choque foram semelhantes entre os grupos etários. Analisando os dados da faixa etária com idade avançada, houve maior risco de morte ( $P < 0,001$ ) para a prevenção tanto primária como secundária, sem nenhuma redução significativa na taxa de choques apropriados após implante de CDI para prevenção primária ( $P = 0,130$ ) e secundária ( $P = 0,810$ ). Esse estudo concluiu que, considerando que os pacientes idosos apresentaram aumento da mortalidade após o implante de CDI, a decisão dos candidatos ao implante de CDI não deve ser baseada apenas na idade, mas deve considerar fatores que predisõem à mortalidade, apesar do implante do desfibrilador.

### Cardiopatias de etiologia genética

Síndrome de Brugada, síndrome do QT longo, cardiomiopatia hipertrófica e cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito são doenças de etiologias genéticas, nas quais a ocorrência de morte súbita cardíaca corresponde praticamente à mortalidade total. Além disso, é necessário um longo tempo de observação para constatar a ocorrência desses eventos. Portanto, as evidências para indicação de CDI nesses pacientes são baseadas na estratificação do risco de morte súbita cardíaca, com base em preditores elegíveis pela análise estatística de estudos observacionais do tipo coorte, que, na realidade, são acompanhamentos de grandes registros internacionais. É interessante ressaltar que, embora importante para o diagnóstico, a genotipagem não demonstrou utilidade para a estratificação do risco. Assim sendo, a indicação de CDI deve ser considerada apenas para pacientes com alto risco de morte súbita cardíaca e de acordo com a estratificação de risco.

Na síndrome de Brugada, três grandes registros europeus de prevenção secundária consideraram a PCR prévia recuperada uma indicação para o implante de CDI. Em prevenção primária, o eletrocardiograma espontâneo, com ou sem bloqueio de ramo direito e supradesnívelamento de segmento ST  $\geq 2$  mm de V1 a V3, associado a história de síncope, é indicativo de pacientes de

alto risco (44% de morte súbita), portanto com indicação de CDI<sup>47</sup>.

Pacientes com as características eletrocardiográficas descritas, na ausência de história de síncope, apresentam risco intermediário (14% de morte súbita) e há tendência para indicar o implante de CDI a esse grupo, caso as taquiarritmias ventriculares graves sejam indutíveis ao estudo eletrofisiológico. Pacientes com diagnóstico realizado por genotipagem, assintomáticos, com ECG normal ou anormal após teste, apresentam baixo risco de morte súbita cardíaca e não têm indicação de CDI.

Na síndrome do QT longo, os preditores de risco são: PCR prévia recuperada; síncope relacionada a esforço físico, emoções ou estimulação auditiva; síncope ou morte súbita cardíaca prematura na família; e taquicardia ventricular do tipo *torsades des pointes* documentada por eletrocardiograma ou Holter.

As medidas terapêuticas para a prevenção de morte súbita cardíaca incluem betabloqueadores, marcapasso, simpatectomia torácica minimamente invasiva para remoção de gânglios cervicais inferiores e dos cinco primeiros gânglios torácicos da cadeia simpática esquerda, e implante de CDI. O uso de betabloqueadores previne arritmias em 70% dos pacientes; nos restantes, o implante de CDI associado a betabloqueador é o método terapêutico mais eficaz na prevenção de morte súbita cardíaca<sup>48</sup>.

Na cardiomiopatia hipertrófica, os preditores de risco são: PCR prévia ou taquicardia ventricular sustentada espontânea; história familiar de morte prematura, particularmente se súbita, em parentes de primeiro grau; síncope ao esforço ou episódios recorrentes em pacientes jovens; taquicardia ventricular não-sustentada repetitiva ao Holter; expressão fenotípica da doença com espessura septal de 30 mm ao eletrocardiograma; e hipotensão arterial durante o teste ergométrico. A genotipagem, embora importante como método diagnóstico, não se mostra útil para distinguir mutações de bom e mau prognósticos. O papel do estudo eletrofisiológico na avaliação da estratificação de risco é problema não resolvido, pois a indução de taquicardia ventricular monomórfica é pouco frequente e há dificuldade para interpretar o significado das arritmias mais comumente induzidas (taquicardia ventricular polimórfica e fibrilação ventricular), dependendo altamente do protocolo de estimulação, fazendo com que esses achados sejam inespecíficos em grande número de pacientes. Portanto, as medidas para prevenção da morte súbita cardíaca nessa doença incluem implante de CDI em pacientes que tiveram PCR prévia recuperada ou taquicardia ventricular sustentada espontânea (prevenção secundária) e dois

ou mais preditores de risco. Na presença de um preditor de risco, a conduta deve ser individualizada; na ausência, devem-se realizar reavaliações periódicas<sup>49,50</sup>.

Na cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, os preditores de risco são: taquicardia ventricular documentada; PCR recuperada, geralmente durante o exercício físico; síncope ou pré-síncope; e morte súbita cardíaca inexplicada e inesperada em familiares de primeiro grau. O CDI é tratamento de primeira linha, caso estejam presentes os preditores de risco anteriormente mencionados. A ablação por cateter e/ou o uso de amiodarona são tratamentos adjuvantes e importantes para reduzir o acionamento do CDI.

### Conclusão

Diante da revisão da literatura exposta neste artigo, observou-se que o implante de CDI é a primeira opção (indicação classe I) na terapêutica de pacientes com taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular com comprometimento hemodinâmico, sendo também superior ao tratamento farmacológico clássico em pacientes com taquicardia ventricular sustentada sintomática ou após ressuscitação de PCR.

Com relação à prevenção primária, o implante de CDI é indicação classe I nos pacientes com IAM prévio há três semanas ou mais, em classes funcionais I, II ou III, e fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 35\%$ . O estudo eletrofisiológico guiando o implante de CDI em pacientes com alto risco de taquicardia ventricular/fibrilação ventricular e DAC reduz de maneira significativa o risco de morte súbita cardíaca.

Em pacientes com DAC, disfunção ventricular esquerda e presença de potenciais tardios ao ECG AR não há evidências em favor do implante de CDI, ao mesmo tempo em que comorbidades de alto risco e DAC em estágio avançado representam risco elevado de mortalidade após implante de CDI. Já em pacientes com DAC em estágio não avançado e risco moderado de mortalidade, o implante de CDI é superior à terapêutica clínica convencional. O implante profilático de CDI em pacientes de alto risco com IAM recente não reduz a mortalidade geral, embora reduza a taxa de morte decorrente de arritmia, à custa de aumento da mortalidade por causas não-arrítmicas.

Com relação à cardiomiopatia dilatada idiopática, o uso de CDI não representa benefícios para a sobrevivência. O implante rotineiro de CDI também não é recomendado nos casos de cardiomiopatia não-isquêmica e disfunção ventricular grave; porém, em decorrência da redução da mortalidade por arritmias, o uso de CDI deve ser

considerado em alguns casos particulares. A combinação de CDI e terapia de ressincronização cardíaca resulta em melhora da qualidade de vida, da classe funcional e da capacidade física dos pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave. O CDI está associado a redução equivalente da mortalidade em pessoas idosas e em indivíduos mais jovens, sem comprometimento da qualidade de vida nos idosos, excluindo-se pacientes com comorbidades graves. O implante de CDI elevou a mortalidade geral, indicando que a decisão dos candidatos à terapêutica com CDI não deve ser baseada apenas na idade, mas sim em fatores associados que predispõem à mortalidade.

### Referências

1. Myerburg R, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 933-74.
2. Hinkle LE Jr, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation*. 1982;65:457-64.
3. Adabag AS, Luepker RV, Gersh BJ. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:216-25.
4. Carlson MD. Classification of death in clinical trials: precision versus accuracy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:1057-9.
5. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med*. 2000;343:1206-9.
6. Wellens HJ. Sudden death late after a myocardial infarction: substrate and risk stratification. In: Akhtar M, Myerburg RJ, Rushin JN, eds. Sudden cardiac death. Malverne: Williams & Wilkins; 1994.
7. MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure. *Lancet*. 1999;353:2001-7.
8. Bunch JT, White RD, Gersh BJ, Meverden RA, Hodge DO, Ballman KV, et al. Long term outcomes of out of hospital cardiac arrest after successful early defibrillation. *N Engl J Med*. 2003;348:2626-33.
9. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era: GISSI-2 results. *Circulation*. 1993;87:312-22.
10. Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, Weston SA, Roger VL. Sudden death after myocardial infarction. *JAMA*. 2008;300:2022-9.
11. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Batker AH, et al., and the CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo – The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781-8.
12. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327:227-33.

13. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarization: CAMIAT. *Lancet*. 1997;349:675-82.
14. Julian DG, Camm AJ, Frangin G et al. for European myocardial infarction amiodarone trial investigators. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-74.
15. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone S, Bortman GR, Curriel R, for the Grupo de estudio de la sobrevivida en la insuficiencia cardiaca en Argentina (GESICA). Randomized trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet*. 1994;344:493-8.
16. Massie BM, Fisher SG, Deedwania PC, Singh BN, Fletcher RD, Singh SN, for the CHF-STAT Investigators. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1996; 93:2128-34.
17. Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, Gaudiani VA, Smith NA, Buch WS, et al. Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:1353-61.
18. Kelly PA, Cannom DS, Garan H, Mirabal GS, Harthorne JW, Hurvitz RJ, et al. The automatic implantable cardioverter-defibrillator: efficacy, complications and survival in patients with malignant ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1278-86.
19. Nisam S, Mower M, Moser S. ICD clinical update: first decade, initial 10,000 patients. *PACE*. 1991;14:255-62.
20. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA. Recurrent sustained ventricular tachycardia. 1. Mechanisms. *Circulation*. 1978;57:431-40.
21. Lehmann MH, Steinman RT, Schuger CD, Jackson K. The automatic implantable cardioverter-defibrillator as antiarrhythmic treatment modality of choice for survivors of cardiac arrest unrelated to acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988;62(10 Pt 1):803-5.
22. Akhtar M, Garan H, Lehmann MH, Troup PJ. Sudden cardiac death: management of high-risk patients. *Ann Intern Med*. 1991;114:499-512.
23. Powell AC, Fuchs T, Finkelstein M, Garan H, Cannom DS, McGovern BA, et al. Influence of implantable cardioverter-defibrillator on the long-term prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 1993;88(3):1083-92.
24. Connolly SJ, Issue S. Evaluation of the implantable cardioverter-defibrillator in survivors of cardiac arrest: the need for randomized trials. *Am J Cardiol*. 1992;69:959-62.
25. Cannom DS, Prystowsky EN. The evolution of the cardioverter defibrillator. Naspe history series. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(3):419-31.
26. Kramer DB, Friedman PA, Kallinen LM, Morrison TB, Crusan DJ, Hodge DO, et al. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2012;9(1):42-6.
27. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1576-83.
28. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101:1297-302.
29. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillator in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102(7):748-54.
30. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000; 21(24):2071-8.
31. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellew C, Ferguson TB Jr, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(5):1175-209.
32. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al., for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1996;335:1993-40.
33. Wilber DJ, Olshansky B, Moran JE, Scanlon PJ. Electrophysiological testing and nonsustained ventricular tachycardia. Use and limitations in patients with coronary artery disease and impaired ventricular function. *Circulation*. 1990; 82:350-8.
34. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary disease. *N Engl J Med*. 1999;341(25):1882-90.
35. Bigger TG, for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1569-75.
36. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346: 877-83.
37. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al.; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(24): 2481-8.
38. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hofmann E, Wojciechowski D, et al.; IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361(15):1427-36.

39. Huang DT, Sesselberg HW, McNitt S, Noyes K, Andrews ML, Hall WJ, et al.; MADIT-II Research Group. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II Substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(8):833-8.
40. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation.* 2002;105(12):1453-8.
41. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al.; for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2151-8.
42. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.
43. Martinelli M, Rassi Jr A, Marin-Neto JA et al. CHronic use of Amiodarone aGAINSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: Rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J.* 2013;166:976-82.
44. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting mortality in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355(8):799-808.
45. Groeneveld PW, Farmer SA, Suh JJ, Matta MA, Yang F. Outcomes and costs of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death among the elderly. *Heart Rhythm.* 2008;5(5):646-53.
46. Yung D, Birnie D, Dorian P, Healey JS, Simpson CS, Crystal E, et al. Survival after implantable cardioverter-defibrillator implantation in the elderly. *Circulation.* 2013;127(24):2383-92.
47. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002;105(11):1342-7.
48. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(4):337-41.
49. Maron BJ. Risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev.* 2002;10(3):173-81.
50. Piva e Matos B. Estratificação de risco para morte súbita na cardiomiopatia hipertrófica: bases genéticas e clínicas. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(3):391-9.