

Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI) - Parte III

Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas - Sobrac/SBC e
Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial - *Deca*/SBCCV^(*)

Editor:

Martino Martinelli Filho (SP)

Co-Editor:

Leandro Ioschpe Zimerman (RS)

Coordenadores Gerais:

Adalberto Menezes Lorga (SP)

José Tarcisio Medeiros de Vasconcelos (SP)

Relatores:

Adalberto Lorga Filho (SP)

Alexsandro Alves Fagundes (BA)

Álvaro Roberto Costa Barros (RN)

Ângelo Amato Vincenzo De Paola (SP)

Anísio Pedrosa (SP)

César José Grupi (SP)

Denise Tessariol Hachul (SP)

Eduardo Argentino Sosa (SP)

Fábio Sandoli de Brito (SP)

Fernando Antônio Lucchese (RS)

Guilherme Fenelon (SP)

Hélio Lima de Brito Júnior (MG)

Henrique César de Almeida Maia (DF)

Jacob Atié (RJ)

José Carlos de Andrade (SP)

José Carlos Moura Jorge (PR)

Júlio César de Oliveira (MS)

Luiz Antonio Castilho Teno (SP)

Luiz Pereira de Magalhães (BA)

Mauricio Ibrahim Scanavacca (SP)

Paulo de Tarso Jorge Medeiros (SP)

Reynaldo de Castro Miranda (MG)

Ricardo Alkmim Teixeira (MG)

Ricardo Ryoshim Kuniyoshi (ES)

Roberto Costa (SP)

Sérgio Freitas de Siqueira (SP)

Silas dos Santos Galvão Filho (SP)

Silvana A. D. Nishioka (SP)

Conselho Nacional de Diretrizes:

Anis Rassi Jr (GO) - Coordenador

Antonio Carlos de Camargo Carvalho (SP)

Carisi Anne Polanczyk (RS)

Jadelson Pinheiro Andrade (BA)

José Antonio Marin-Neto (SP)

Júlio César Vieira Braga (BA)

Mário Sérgio Coutinho (SC)

Max Grinberg (SP)

Renato Abdala Karam Kalil (RS)

Roberto Bassan (RJ)

(*) Artigo elaborado pela Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas - Sobrac/SBC e Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial - *Deca*/SBCCV.

Endereço para Correspondência: Martino Martinelli Filho - Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas. Rua Estevão Baião, 750, CEP: 04624-002 - São Paulo - SP. Brasil. martino@incor.usp.br

Trabalho recebido em 02/2008 e publicado em 09/2008.

Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas - Sobrac/SBC e Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial - **Deca**/SBCCV. Diretrizes brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI) - Parte III. Relampa 2008; 21(3): 189-203.

RESUMO: Ainda há poucos conhecimentos relativos ao uso da estimulação cardíaca em situações especiais (insuficiência cardíaca, arritmias malignas), em razão de sua difusão recente na estimulação multissítio em miocardiopatias dilatadas e na prevenção da morte súbita por taquiarritmias. A proposição de diretrizes para a sua utilização é de sua fundamental importância à medida que se acumulam na literatura evidências de seus impactos positivos na sobrevida e na qualidade de vida de pacientes com quadros clínicos graves. A estimulação com cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) e ressinchronizador cardíaco (RC) exige do especialista maior conhecimento do paciente, o que envolve detalhes de sua história clínica e de seus exames complementares. O uso de dispositivos implantáveis sofisticados envolve custos financeiros que repercutem no sistema de saúde. Sua indicação precisa e o ajuste adequado de seus parâmetros no pós-operatório permite distinguir os profissionais competentes nos dias de hoje, em que a medicina generalista impera.

DESCRITORES: cardioversor-desfibrilador implantável, ressinchronizador cardíaco, morte súbita, taquiarritmias, insuficiência cardíaca.

Abreviaturas

AD = Átrio direito
BAV = Bloqueio atrioventricular
BAVT = Bloqueio atrioventricular total
BIV = Bloqueio intraventricular
BRA = Bloqueadores dos receptores da angiotensina II
BRE = Bloqueio de ramo esquerdo
CAVD = Cardiomiopatia arritmogênica de ventrículo direito
CDI = Cardioversor desfibrilador implantável
CF = Classe funcional
CMH = Cardiomiopatia hipertrófica
CMHO = Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva
DCEI = Dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis
DNS = Disfunção do nó sinusal
ECA = Estimulação cardíaca artificial
ECG = Eletrocardiograma
EEF = Estudo eletrofisiológico
EV = Extrassístole ventricular
FA = Fibrilação atrial
FC = Frequência cardíaca
FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FV = Fibrilação ventricular
HV = Intervalo básico eletrofisiológico
IAM = Infarto agudo do miocárdio
IAV = Intervalo atrioventricular
IC = Insuficiência cardíaca

ICC = Insuficiência cardíaca congestiva
ICO = Insuficiência coronariana obstrutiva
IECA = Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IEM = Interferências eletromagnéticas
IVV = Intervalo interventricular
LACE = Laboratório de Avaliação Clínico-Eletrônica
MP = Marcapasso
MSC = Morte súbita cardíaca
NE = Nível de evidência
NYHA = New York Heart Association
QoL = Qualidade de vida
RC = Ressinchronizador cardíaco
RF = Radiofrequência
RNM = Ressonância nuclear magnética
SB = Síndrome de Brugada
SNM = Síndrome neuromediada
SQTLc = Síndrome do QT longo congênito
SSC = Síndrome do seio carotídeo
SVF = Sensor de variação de frequência
TDI = Doppler tecidual
TRC = Terapia de ressinchronização cardíaca
TV = Taquicardia ventricular
TVNS = Taquicardia ventricular não sustentada
TVPC = Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
TVS = Taquicardia ventricular sustentada
VA = Ventrículo atrial
VD = Ventrículo direito
VE = Ventrículo esquerdo

Acrônimos

| | | | |
|-----------|---|-----------|---|
| AMIOVIRT | = Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia. | DEFINITE | = Defibrillators In Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation. |
| AVID | = Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillator Trial. | HOBIPACE | = Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation. |
| CARE-HF | = Cardiac Resynchronization - Heart Failure Study. | InSync | = Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. |
| CASCADE | = Cardiac Arrest in Seattle: Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation. | MADIT II | = Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II |
| CASH | = Cardiac Arrest Study of Hamburg. | MAVERIC | = Midlands Trial of Empirical Amiodarone Versus Electrophysiology-guided Intervention and Implantable Cardioverter-defibrillators. |
| CIDS | = Canadian Implantable Defibrillator Study. | MIRACLE | = Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. |
| COMBAT | = Conventional versus multisite pacing for bradyarrhythmia therapy. | MUSTT | = Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. |
| COMPANION | = Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure Trial. | MUSTIC | = Multisite Stimulation in Cardiomyopathies Study. |
| CONTAK-CD | = Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomised trials - VIGOR CHF Trial and VENTAK CHF. The CONTAK-CD trial evolved from a study called VENTAK-CHF (not an acronym but the name of the device). | PATH-CH | = Pacing Therapies in Congestive Heart Failure Study. |
| DINAMIT | = Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial. | POST | = Prevention of Syncope Trial. |
| | | SAFE PACE | = Syncope and Falls in the Elderly - Pacing and Carotid Sinus Evaluation. |
| | | SCD-HeFT | = Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. |
| | | SYNPACE | = Vasovagal Syncope and Pacing Trial. |
| | | VPS II | = Vasovagal Pacemaker Study II. |

A. CARDIOVERSOR DESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL (CDI)

a) Prevenção Primária da Morte Súbita Cardíaca (MSC) em pacientes com cardiopatia estrutural

A MSC é responsável por cerca de 50% da mortalidade de pacientes com cardiopatia isquêmica ou não-isquêmica e grave disfunção sistólica de VE¹¹⁰. Considerando que cerca de 95% das mortes súbitas são arritmogênicas (TV/FV)¹¹¹, vários estudos foram conduzidos nos últimos 10 anos testando a efetividade do CDI, na prevenção primária desses eventos fatais. Nesse sentido, dentre outros, o estudo MADIT II¹¹² avaliou pacientes com cardiopatia isquêmica, qualquer classe funcional (CF), IAM prévio e FEVE \leq 30%. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber CDI ou tratamento clínico convencional. Após 20 meses de seguimento médio, o CDI proporcionou redução do risco de mortalidade de 31%, nitidamente associada à redução da mortalidade arritmica¹¹³.

Esses benefícios do CDI foram corroborados pelo estudo SCD-HeFT¹¹⁴, que incluiu não apenas isquêmicos, mas também pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática. Foram estudados 2521 pacientes com FEVE \leq 35% e CF II ou III randomizados para terapia com CDI, amiodarona ou placebo. Após seguimento médio de 45 meses, observou-se redução de risco da mortalidade de 23% proporcionada pelo CDI (P= 0,007); não foram demonstrados benefícios da terapia com amiodarona. Os resultados não variaram de acordo com o tipo de cardiopatia.

No estudo DINAMIT¹¹⁵ que avaliou o impacto sobre mortalidade total do implante de CDI entre 6 e 40 dias após a ocorrência de infarto do miocárdio, em pacientes com FEVE \leq 35% e baixa variabilidade RR avaliada em monitorização de 24 horas pelo sistema Holter, foi observada redução significativa na mortalidade arritmica, que entretanto não gerou repercussão significativa na mortalidade total (P=0,66).

O papel do CDI no subgrupo de pacientes com FEVE \leq 40% foi avaliado pelo estudo MUSTT¹¹⁶. Neste ensaio, o implante de CDI fez parte da estratégia terapêutica aplicada a sobreviventes de IAM com taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) e taquicardia ventricular sustentada (TVS) induzida ao EEF. Os benefícios do implante do CDI foram evidentes, porque houve redução de mortalidade arritmica e total.

Sumariamente, os achados desses estudos validaram a indicação de CDI na profilaxia primária da MSC, em pacientes com grave disfunção de VE e IAM não recente.

Ao contrário do que se observou na cardiopatia isquêmica, os resultados obtidos com o implante de CDI em pacientes com cardiopatia não isquêmica não são consistentes. Se no SCD-HeFT¹¹⁴ os benefícios do CDI foram observados no sub-grupo pré-especificado de não-isquêmicos, nos estudos DEFINiTE¹¹⁷ e AMIOVIRT¹¹⁸ o CDI não proporcionou redução de mortalidade significativa. Estes últimos, entretanto, são criticáveis pela reduzida casuística e menor tempo de seguimento.

Pacientes selecionados para a Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) são beneficiados pela associação do CDI. O estudo COMPANION¹¹⁹ avaliou 1520 pacientes com cardiopatia isquêmica ou não-isquêmica, em CF III ou IV, QRS superior a 120ms e FEVE \leq 35%. Os pacientes foram randomizados para: 1- tratamento farmacológico ótimo isolado, 2 - tratamento farmacológico ótimo combinado com TRC ou 3 - TRC associada ao CDI sob tratamento farmacológico ótimo. Esta última terapêutica implicou em redução de risco de mortalidade de 36%, em relação ao grupo sob tratamento farmacológico ótimo isolado. Por outro lado, no grupo submetido ao tratamento farmacológico ótimo apenas associado à TRC, embora tenha sido observada redução de mortalidade de 24%, não houve significância estatística.

Recomendações para Implante de CDI na Prevenção Primária de MSC em pacientes com cardiopatia estrutural

Classe I

Sobreviventes de IAM há pelo menos 40 dias ou com cardiopatia isquêmica crônica, sob tratamento farmacológico ótimo, sem isquemia miocárdica passível de tratamento por revascularização cirúrgica ou percutânea e expectativa de vida de pelo menos 1 ano com:

1. FEVE \leq 35% e CF II-III, ou FEVE \leq 30% e CF I, II ou III (NE A);
2. FEVE \leq 40%, TVNS espontânea e TVS indutível ao EEF (NE B).

Classe IIa

1. Pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica, CF II-III, com FEVE \leq 35% e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE A);
2. Pacientes com cardiopatia isquêmica ou não-isquêmica, CF III-IV, FEVE \leq 35%, QRS \geq 120ms, para os quais tenha sido indicada TRC e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE B);

Classe III

1. Pacientes com cardiopatia passível de correção cirúrgica ou percutânea (NE B);
2. Pacientes com cardiopatia isquêmica e FEVE \geq 35% (NE B).

b) Prevenção secundária da MSC em pacientes com cardiopatia estrutural

Sobreviventes de parada cardíaca por TV/FV apresentam alto risco de recorrência de taquiarritmias fatais. Estima-se que este risco seja especialmente mais elevado (cerca de 10%) nos primeiros 6-12 meses após o evento^{120,121}. Dessa forma, é fundamental que sejam introduzidas estratégias de prevenção secundária da MSC nas quais se inclui o tratamento da cardiopatia estrutural, uso de drogas antiarrítmicas e de CDI.

Com relação à cardiopatia estrutural, fármacos como betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensina, bloqueador do receptor da angiotensina e estatina, empregados no tratamento da IC e cardiopatia isquêmica, já demonstraram redução de MSC, por meio de ensaios clínicos randomizados¹²².

O emprego de drogas antiarrítmicas foi, durante muitos anos a principal estratégia de prevenção secundária da MSC, ainda que fundamentado em poucos estudos e com elevada recorrência de eventos. Até o início da década de 90, aceitava-se que antiarrítmicos da Classe I (quinidina, flecainida, encainida, etc) reduziam as extra-sístoles ventriculares e a mortalidade. Com a demonstração subsequente dos efeitos deletérios dessas drogas em pacientes pós-IAM e com IC, a amiodarona passou a ser a droga de escolha para esses pacientes. O estudo CASCADE envolveu 228 pacientes reanimados de MSC que foram randomizados para tratamento empírico com amiodarona ou drogas da classe I orientadas por EEF ou Holter 24h¹²³. Em seguimento de 6 anos, a sobrevida livre de eventos (morte cardíaca ou TV) foi de 41% no grupo amiodarona versus 20% no grupo da terapia convencional. No entanto, a falta de grupo placebo não permite concluir se os resultados decorreram de benefício do uso da amiodarona ou dos riscos associados às outras drogas antiarrítmicas.

A introdução do CDI, entretanto, foi considerada o principal avanço para a prevenção secundária da MSC. Seus benefícios, na última década, foram avaliados em uma série de ensaios clínicos randomizados.

O estudo AVID comparou o uso de terapia antiarrítmica (amiodarona ou sotalol) versus CDI em 1.016 pacientes reanimados de MSC por TV/FV, com TV associada à síncope ou instabilidade hemodinâmica e FEVE $\leq 40\%$ ¹²⁴. A sobrevida foi significativamente maior no grupo CDI em 1 ano (89,3% versus 82,3%), 2 anos (81,6% versus 74,7%) e 3 anos (75,4% e 64,1%; $P < 0,02$). A principal crítica a este estudo refere-se ao maior número de pacientes em uso de beta-bloqueador no grupo CDI em relação ao grupo terapia antiarrítmica. Em análise posterior dos resultados do estudo, observou-se que o benefício da utilização do CDI ocorreu principalmente nos pacientes com FE mais baixa¹²⁵. Nos pacientes com FEVE $\geq 35\%$, não houve diferença de sobrevida estatisticamente significativa. Nos pacientes com FEVE entre 20 e 34%, a sobrevida em 1 ano foi de 89,6% versus 79,8% e em 2 anos de 82,5% versus 71,8% ($P < 0,05$). Nos pacientes com FEVE $< 20\%$, a sobrevida em 1 ano foi de 82,4% versus 73% e, em 2 anos 71,6% versus 63,8%. Neste grupo, entretanto não ocorreu diferença significativa.

O estudo CIDS avaliou o uso de amiodarona versus CDI em 659 pacientes com FV documentada, MSC recuperada, TV associada à síncope, TV > 150 bpm/min com pré-síncope ou angina e FEVE $< 35\%$ ou síncope associada à TV indutível ou com episódio de TV espontânea documentada¹²⁶. A mortalidade total após seguimento médio de 4 anos foi de 27% no grupo CDI e 33% no grupo amiodarona, sendo que esta diferença não foi significativa. Em análise subsequente, foi demonstrado que em pacientes com dois dos seguintes critérios: FEVE $\leq 35\%$, CF III ou IV e idade ≥ 70 anos o implante do CDI era superior¹²⁷. Após acompanhamento médio de $5,6 \pm 2,6$ anos, a mortalidade foi de 47% no grupo amiodarona comparada a 27% no grupo CDI ($P = 0,002$)¹²⁸.

O estudo CASH incluiu 349 pacientes reanimados de MSC que foram randomizados para tratamento com propafenona, amiodarona, metoprolol ou implante de CDI¹²⁹. O tratamento com propafenona foi suspenso após uma análise interina verificar um aumento de mortalidade em comparação aos pacientes com CDI. Após seguimento médio de 2 anos, a mortalidade total foi de 12,1% no grupo CDI versus 19,6% nos grupos amiodarona e metoprolol combinados, sendo que a diferença igualmente não foi significativa.

A metanálise que avaliou conjuntamente os resultados destes 3 estudos, demonstrou 50% de redução relativa na mortalidade arrítmica ($P < 0,0001$) e 28% na mortalidade total entre os pacientes com CDI

em comparação aos que receberam tratamento antiarrítmico, com NNT = 29 ($P < 0,00006$)¹³⁰. O benefício foi maior em pacientes com FEVE $\leq 35\%$ e considerando seguimento de 6 anos, pacientes com CDI tiveram aumento de sobrevida de 4,4 meses.

O estudo MAVERIC comparou terapia guiada por EEF (antiarrítmicos, CDI) versus amiodarona empírica em pacientes com TV sustentada (TVS) ou MS recuperada¹³¹. Os resultados demonstraram redução de mortalidade no grupo de pacientes sob uso de CDI. A realização de EEF não demonstrou vantagem.

Os resultados destes estudos permitem afirmar que o CDI é o tratamento mais eficaz para a prevenção secundária de MSC. Entretanto, a utilização deste importante avanço tecnológico está associada a aumento de custos econômicos que não pode ser desconsiderado.

Estudos de custo-efetividade buscaram avaliar o custo desta intervenção em relação aos seus benefícios. Na análise do estudo AVID, o implante do CDI teve um custo de US\$ 66.677 por ano de vida salvo¹³². No estudo CIDS, a análise de custo efetividade foi realizada levando-se em conta a presença de 3 fatores prognósticos: FEVE $\leq 35\%$, idade > 70 anos e NYHA III¹³³. O custo por ano de vida salva no grupo de pacientes que apresentava 2 ou mais destes fatores foi de US\$ 65.195. Portanto, nos pacientes que apresentavam menos de 2 destes fatores, o custo foi de US\$ 916.659. Não há estudos brasileiros avaliando custo efetividade da terapia com CDI.

Recomendações para Implante de CDI na Prevenção Secundária de MSC em pacientes com cardiopatia estrutural

Classe I

1. Parada cardíaca por TV/FV de causa não-reversível, com FE $\leq 35\%$ e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (*NE A*);
2. TVS espontânea com comprometimento hemodinâmico ou síncope, de causa não reversível com FE $\leq 35\%$ e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (*NE A*).

Classe IIa

1. Sobreviventes de Parada Cardíaca, por TV/FV de causa não reversível, com FE $\geq 35\%$ e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (*NE B*);
2. Pacientes com TVS espontânea, de causa não reversível, com FE $\geq 35\%$, refratária a outras terapêuticas e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (*NE B*);
3. Pacientes com síncope de origem indeterminada com indução de TVS hemodinamicamente instável e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (*NE B*).

Classe III

1. TV incessante (NE C)

c) Implante de CDI em Situações Especiais

1) TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA (TVPC)

A TVPC é uma síndrome clínica transmitida sob forma autosômica dominante ou autosômica recessiva, caracterizada pela ocorrência de TV polimórfica induzida por circunstâncias que aumentam os níveis plasmáticos de catecolaminas, tais como os esforços ou emoções, na presença de intervalo QT normal¹³⁴⁻¹³⁷. A MSC é um desfecho final freqüente em indivíduos não tratados, sendo considerados de alto risco os sobreviventes de parada cardíaca por TV/FV, ou pacientes que evoluem com TV ou síncope a despeito do uso de betabloqueador em dose máxima tolerada, condições em que o implante de CDI é recomendável¹³⁴⁻¹³⁸. É importante destacar que o implante de CDI não dispensa o uso contínuo de betabloqueador. Este pode evitar terapias de choque repetitivas por TV recorrente que tendem a se perpetuar por hiperatividade adrenérgica causado pelo desconforto do próprio choque.

Recomendações para Implante de CDI em pacientes com TVPC

Classe I

1. Pacientes com TVPC, sobreviventes de parada cardíaca, com expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE C);

Classe IIa

1. Pacientes com TVPC que evoluem com síncope ou TVS, apesar do uso de betabloqueador em dose máxima tolerada e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE C);
2. Pacientes com TVPC que apresentem contra-indicação para o uso de betabloqueador e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE C);

Classe III

1. Pacientes com TVPC assintomática que apresentem boa resposta ao tratamento com betabloqueador (NE C).

2) SÍNDROME DE QT LONGO CONGÊNITO

A síndrome de QT longo congênito (SQTLC) é uma doença hereditária, caracterizada por repolarização ventricular prolongada, decorrente de anomalias nos canais iônicos dos miócitos cardíacos, que provocam TV polimórfica. As manifestações clínicas mais comuns são palpitações, síncope e MSC, desencadeadas por situações de estresse emocional ou físico, ou mesmo na ausência de fatores desencadeantes¹³⁹. Duas formas de hereditariedade são

observadas: autosômica dominante, a chamada síndrome de Romano-Ward^{140,141} e autossômica recessiva, denominada síndrome de Jervell e Lange-Nielsen, associada a surdez neural congênita¹⁴². Até o presente, mutações em 8 genes foram identificadas, resultando em diversos subtipos da síndrome, as chamadas LQT1, LQT2, LQT3, LQT4, LQT5, LQT6, LQT7, LQT8, JLN1 e JLN2¹⁴³⁻¹⁴⁹.

A maior preocupação gerada pelo diagnóstico da SQTLC é o alto risco de MSC. Sobreviventes de parada cardíaca têm um risco 13 vezes maior de experimentar um novo episódio fatal, quando comparados aos pacientes com doença que nunca foram vítimas de um evento deste tipo¹⁵⁰. Outros fatores de risco para ocorrência de eventos fatais ou potencialmente fatais incluem intervalo QTc maior que 500ms, o diagnóstico da síndrome de Jervell e Lange-Nielsen, o diagnóstico de LQT1 e LQT2 na presença de intervalo QTc maior que 500ms e LQT3 independentemente da duração do intervalo QT¹⁵¹. De modo análogo àquilo que é recomendado na taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, o implante de um CDI não pressupõe a interrupção de uso dos betabloqueadores, fármacos fundamentais no tratamento da síndrome. Um dado que sempre deve ser levado em conta, contudo, é que o tipo de sensibilidade a estes fármacos está intimamente relacionado à forma genética da doença. Nos tipos LQT2 e LQT3 o grau de proteção conferido pelos betabloqueadores é incompleto, diferentemente daquilo que ocorre no tipo LQT1 onde estas drogas são extremamente efetivas.

Recomendações para Implante de CDI em pacientes com SQTLC

Classe I

1. Pacientes com SQTLC, sobreviventes de parada cardíaca e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE A).

Classe IIa

1. Pacientes com SQTLC que evoluem com síncope ou TVS, apesar do uso de betabloqueador em dose máxima tolerada e expectativa de vida de pelo menos 1 ano. (NE B);
2. Pacientes com SQTLC que apresentem contra-indicação para o uso de betabloqueador e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE C).

Classe IIb

1. Pacientes com SQTLC do tipo LQT2 ou LQT3 e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE C).

Classe III

1. Pacientes assintomáticos sem diagnóstico específico por análise genética (NE C)

3) SÍNDROME DE BRUGADA (SB)

Trata-se de uma síndrome caracterizada por padrão de bloqueio de ramo direito com elevação do segmento ST em sela ou côncavo nas derivações eletrocardiográficas precordiais direitas (V1-V3) e uma predisposição para arritmias ventriculares e MSC¹⁵². O padrão do ECG, em alguns casos só é visível após a administração de drogas bloqueadoras dos canais de sódio (usualmente Procainamida, Flecainamida ou Ajmalina)¹⁵³. A doença, que tem um padrão de transmissão hereditária autosômica dominante, afeta predominantemente homens (90%), é causada por mutação do gene SCN5A¹⁵⁴ que codifica os canais de sódio e se manifesta principalmente na terceira e quarta décadas de vida por meio de síncope e MSC. Os eventos clínicos também podem ocorrer em neonatos ou crianças e a febre é um importante fator predisponente¹⁵⁵⁻¹⁵⁸. A quinidina e a hidroquinidina têm apresentado resultados satisfatórios no tratamento farmacológico da SB^{159,160}. A despeito dos resultados encorajadores com farmacoterapia, não existem evidências suficientes para recomendá-la isoladamente.

O Implante de CDI permanece sendo o único tratamento efetivo estabelecido para SB. Nesses pacientes, entretanto, antiarrítmicos e ablação por cateter podem ter papel coadjuvante importante, na presença de choques apropriados recorrentes¹⁶¹.

Recomendações para Implante de CDI em pacientes com SB

Classe I

1. Pacientes com SB, sobreviventes de parada cardíaca e expectativa de vida de pelo menos 1 ano. (NE C)

Classe IIa

1. Pacientes com SB e alterações eletrocardiográficas espontâneas, síncope e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE C).
2. Pacientes com SB e documentação de TVS espontânea que não provocou parada cardíaca e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE C).

Classe IIb

1. Pacientes com SB e alterações eletrocardiográficas induzidas por fármacos, síncope de origem indeterminada e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE C).

Classe III

1. Pacientes com SB assintomáticos e sem fatores de risco documentados (N C).

4) CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA (CMH)

É uma doença determinada geneticamente, caracterizada pela presença em graus variáveis de hipertrofia ventricular esquerda assimétrica podendo levar à IC diastólica, obstrução da via de saída do VE, arritmias atriais e ventriculares e MSC. A maioria dos pacientes é assintomática e a MSC não raramente é a primeira manifestação da doença¹⁶²⁻¹⁶⁶. A presença de hipertrofia ventricular esquerda assimétrica ou hipertrofia que não pode ser adequadamente explicada pela presença ou grau de hipertensão arterial sistêmica deve alertar o cardiologista para o diagnóstico desta doença, especialmente quando há história familiar de MSC. Os primeiros estudos que visaram avaliar a história natural da doença indicaram uma elevada incidência de MSC, atingindo algo em torno de 6% ao ano¹⁶⁷. Estes resultados de fato superestimaram a importância do problema, visto que foram obtidos de estudos conduzidos em populações específicas de pacientes, recrutados de centros de assistência terciária. Estudos baseados na comunidade indicam na verdade, uma incidência de MSC mais modesta, em torno de 1% ao ano^{168,169}.

Um dos maiores problemas na CMH é a identificação de indivíduos de risco elevado para MSC, condição em que o implante de CDI é recomendável. Em 2003 um consenso de especialistas definiu com base em minucioso levantamento de dados publicados na literatura sobre o tema, uma série de fatores de risco, que foram agrupados em duas categorias de acordo com a sua importância¹⁷⁰ (tabela 1). A presença de um ou mais “fatores de risco maior” identifica alto risco para MSC. A categoria de “fatores de risco possíveis em pacientes individualizados”, contém os elementos coadjuvantes para tomada de decisão terapêutica.

Em julho de 2007 foram publicados os achados de um registro multicêntrico de 506 pacientes com CMH submetidos a implante de CDI. Foi avaliada a importância dos seguintes fatores de risco para a ocorrência de terapias apropriadas¹⁷¹:

- a) PC prévia TV/FV (prevenção secundária);
- b) Os 4 fatores de risco para prevenção primária foram
 - história de MSC prematura em 1 ou mais parentes de 1º grau ou com idade acima de 50 anos;
 - Hipertrofia ventricular expressiva (espessura de parede máxima >30 mm);
 - pelo menos 1 episódio de TVNS com FC >120 bpm, ao Holter 24 h,
 - síncope inexplicada, afastada origem neurocardiogênica.

Observou-se incidência anual de 10,6% de intervenções apropriadas do CDI para prevenção secundária

ria (probabilidade cumulativa em 5 anos de 39%) e 3,6% para prevenção primária (probabilidade cumulativa em 5 anos de 17%). A probabilidade de terapias apropriadas para prevenção primária foi similar nos pacientes com 1, 2, 3 ou mais fatores de risco, levando à conclusão de que a presença de um único marcador pode justificar implante de CDI.

Marcadores de risco baseados na análise genética e nos resultados da estimulação ventricular programada, ao EEF, não são incluídos entre os fatores de risco maior. Apesar da genotipagem ser importante e promissora ferramenta diagnóstica¹⁷²⁻¹⁷⁴, os conhecimentos acumulados até o momento ainda não são suficientes para permitir sua inclusão rotineira na estratificação de risco da CMH. Ademais, os resultados contraditórios obtidos por estudos que avaliaram o papel do EEF na estratificação de risco para MSC não conferem confiabilidade ao exame¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

Recomendações para Implante de CDI em pacientes com CMH

Classe I

1. Pacientes com CMH que tenham apresentado TV/FV sustentada de causa não reversível e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE B).

Classe IIa

1. Pacientes com CMH que apresentem 1 ou mais fatores de risco maiores para MSC (tabela 1) e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE C)

Classe III

1. Pacientes com CMH sem fatores de risco (NE C)

5) CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA DE VENTRÍCULO DIREITO (CAVD)

A CAVD é uma doença caracterizada, do ponto de vista anatomopatológico, por substituição fibro-

gordurosa do miocárdio ventricular direito, podendo também afetar o ventricular esquerdo. As manifestações clínicas mais comuns são: arritmia ventricular, IC direita e MSC¹⁷⁸. Tipicamente a CAVD acomete adultos jovens, particularmente do sexo masculino. Os eventos arritmicos mais freqüentes são EV, TVNS e TVS que apresentam padrão eletrocardiográfico de BRE. A MSC pode ser a primeira manifestação da doença e costuma estar relacionada ao estresse físico ou emocional¹⁷⁹. Em um estudo italiano, a CAVD foi responsável por 25% das MSC em atletas¹⁸⁰. O grau de acometimento ventricular é variável, tornando o seu diagnóstico muitas vezes desafiador. Por isso, foi criada em 1994 uma força tarefa que estabeleceu critérios de estratificação e escore de risco para MSC¹⁸¹. Embora considerados limitados, são reconhecidos como fatores de risco: dilatação ventricular direita, anormalidades de repolarização nas derivações precordiais, envolvimento de VE, história familiar de MSC em 1 ou mais membros da família, síncope de origem indeterminada e identificação específica na genotipagem¹⁸²⁻¹⁸⁶.

Recomendações para Implante de CDI em pacientes com CAVD

Classe I

1. Pacientes com CAVD que tenham apresentado TV/FV sustentada de causa não reversível e com expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE B)

Classe IIa

1. Pacientes com CAVD com doença extensa, incluindo envolvimento do VE, associada a história familiar de MSC em 1 ou mais membros, ou síncope de origem não determinada e com expectativa de vida de pelo menos 1 ano (NE C)

Classe III

1. Pacientes com CAVD assintomáticos, sem fatores de risco (NE C)

B. RESSINCRONIZADOR CARDÍACO (RC)

O tratamento atual da Síndrome da IC está direcionado à interferência sobre os mecanismos neuro-hormonais que perpetuam e agravam, ao longo do tempo, essa síndrome. Além de cuidados relacionados aos hábitos de vida, especialmente dietéticos, vários medicamentos têm a propriedade de interferir favoravelmente no curso natural da doença e aumentar a longevidade de seus portadores. Inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), bloqueadores da aldosterona e β -bloqueadores proporcionaram novas perspectivas de vida a estes pacientes¹⁸⁷.

TABELA 1

FATORES DE RISCO PARA MSC EM PACIENTES COM CMH

| Fatores de Risco Maior | Fatores de Risco Possíveis em Pacientes Individualizados |
|-------------------------------------|--|
| Prevenção Secundária | |
| • Parada cardíaca (TV ou FV) | |
| Prevenção Primária | FA |
| • TVS espontânea | Obstrução de |
| • História familiar de MS em jovens | via de saída |
| • Síncope inexplicada | Mutação de alto risco |
| • Espessura de parede \geq 30mm | |
| • TV não sustentada | |

Além disto, casos refratários à terapêutica clínica podem se beneficiar de procedimentos intervencionais não-farmacológicos. Neste sentido, o transplante cardíaco ortotópico é considerado o padrão-ouro de tratamento. Entretanto, ainda hoje beneficia pequeno número de indivíduos, por sua dependência de doadores compatíveis.

Outros procedimentos, tais como cardiomioplastia e ventriculectomia, não demonstraram eficácia sustentada, em longo prazo; não modificaram ou até pioraram as taxas de mortalidade.

Por outro lado, em alguns pacientes a abordagem cirúrgica, por meio de revascularização miocárdica e troca ou plastia da valva mitral, pode corrigir problemas anatomo-funcionais e proporcionar aumento de sobrevida.

Alem dessas alternativas para uma população específica, a ECA surgiu como tratamento útil na melhora da qualidade de vida e redução da mortalidade.

A ECA foi introduzida como alternativa terapêutica da IC, a partir da publicação de estudos com portadores de marcapasso submetidos à otimização de intervalo AV, ao acionamento dos sensores de resposta de frequência e à estimulação em pontos específicos do ventrículo direito, principalmente no septo interventricular (Hochleitner 1990, Bakker 1994). Para pacientes com disfunção ventricular grave, estágios de IC avançados, refratários ao tratamento medicamentoso convencional, recentemente foi introduzida a Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC).

TRC é uma modalidade da ECA que tem o propósito de corrigir disfunções eletromecânicas em pacientes com IC avançada, por meio do implante de DCEI: ressinchronizador cardíaco (RC) associado ou não ao CDI¹⁸⁸. Essa alternativa terapêutica surgiu a partir da observação de que a presença de BRE poderia proporcionar dissincronismo intra e interventricular e consequentemente comprometimento funcional do miocárdio¹⁸⁹.

O Doppler tecidual (TDI) é considerado atualmente o método de imagem mais adequado para documentar não somente a presença do dissincronismo ventricular como também os locais de maior retardo contrátil^{190,191}. Recentemente, foram agregados com muito êxito outros modelos dessa avaliação, através da RNM.

O BRE provoca retardo na ativação do VE em relação ao direito e, conseqüentemente, abertura e fechamento tardios da valva aórtica em relação à mitral. O movimento septal anormal conseqüente à dissincronia interventricular, observado na maioria dos casos de BRE, resulta em: gradiente de pressão anormal entre os ventrículos, aumento do diâmetro

ventricular e redução da FEVE. Estima-se, entretanto, que mesmo em pacientes sem BRE e IC, a prevalência de dissincronia intraventricular seja elevada (27 a 53%)^{192,193}.

A TRC foi introduzida com a proposta de recuperar essas disfunções eletromecânicas, por meio da ECA. Trata-se de procedimento invasivo que consiste no implante de um cabo-eletrodo na parede lateral do VE, adicional à técnica convencional utilizada para marcapasso atrioventricular (AD+VD). A TRC é, portanto, a estimulação átrio-biventricular que representa uma alternativa terapêutica aos pacientes com IC avançada. Sua base fisiopatológica é o remodelamento reverso do VE e suas diretas implicações tais como a redução da insuficiência mitral, melhora do controle autonômico cardiovascular e periférico assim como dos fatores neuro-humorais.

Os primeiros ensaios clínicos a respeito da TRC consistiram em análise observacional de variáveis clínicas, em pequena escala, em curto prazo de seguimento¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Em seguida, surgiram ensaios randomizados, em maior escala, que incluíram a análise de variáveis funcionais, mas ainda em curto prazo de seguimento. Os achados globais desses estudos demonstraram que a TRC proporciona redução significativa da CF, melhora da qualidade de vida (QoL), assim como incremento da distância percorrida em 6 min e do VO2 pico.

A seguir, foram publicados estudos clínicos randomizados, de larga escala, COMPANION¹¹⁹ e CARE-HF¹⁹⁷, cujos desfechos foram mortalidade total e taxa de hospitalização. Os achados desses estudos demonstraram o aumento de sobrevida proporcionado pela TRC; o COMPANION¹¹⁹ demonstrou inclusive os benefícios do CDI como terapia coadjuvante.

A tabela 2 inclui as características dos principais estudos sobre TRC e seus achados relevados.

Recente metanálise, publicada no final de 2006, criteriosamente avaliou os achados dos principais estudos relacionados à TRC desde 2003²⁰². Foram incluídos 8 grandes ensaios com 3380 pacientes; em seguimento médio de 29,4 meses foram observados 524 óbitos^{120,197,198,200,201,203-205}. Somente os 2 maiores estudos (COMPANION¹¹⁹ e CARE-HF¹⁹⁷) selecionaram cerca de 2400 pacientes em vários centros (128 nos Estados Unidos e 82 na Europa). Os achados da metanálise revelaram que a TRC proporcionou redução marcante da mortalidade (OR:0.72, 95% e IC 0.59 a 0.88), assim como da taxa de hospitalizações por IC, (OR: 0.55, 95%, IC 0.44 a 0.68). Todos demonstraram melhora significativa da qualidade de vida (3 a 6 meses), apesar da heterogeneidade dos critérios de tempo de avaliação. O NNT foi estimado em 11, ou seja, é necessário implantar 11 dispositivos para salvar 1 vida em 2,5 anos. Entretanto, se extrapolarmos

para o período médio de longevidade do RC (6 anos), será necessário implantar 5 dispositivos para evitar 1 óbito.

Publicações recentes demonstraram também que a TRC pode ser útil para pacientes com IC CF III ou IV e BAV avançado com indicação de ECA^{206,207}.

Para usuários crônicos de marcapasso convencional que evoluem com IC avançada a TRC parece ser igualmente benéfica^{208,209}.

Com casuística específica de portadores de FA, alguns ensaios clínicos também demonstraram a vantagem da TRC²¹⁰.

A discussão atual a respeito da TRC refere-se à associação com CDI, fundamentada na alta prevalência de TV/FV observada nessa população. De fato, os estudos SCD-HeFT¹¹⁴ e DEFINITE¹¹⁷, demonstraram aumento de sobrevida proporcionada pelo CDI, em pacientes com perfil clínico semelhante aos candidatos à TRC.

O primeiro estudo a avaliar essa temática específica foi o CONTAK-CD¹³⁰ multicêntrico, randomizado, duplo-cego com 581 pacientes, dentre os quais 67% estavam em CF ICC III ou IV. Em seguimento médio de 4,5 anos, ocorreu redução de 23% da mortalidade comparada ao grupo controle (TRC desativada). Entretanto, os achados do estudo COMPANION¹²⁰, constituem a maior evidência de prevenção primária de MSC na TRC: por efeito do CDI foi demonstrada evidente redução adicional da mortalidade total.

A questão polêmica sobre a associação de RC ao CDI envolve a custo-efetividade do procedimento e a política de saúde pública regional. Considera-

mos, portanto, que será necessário aguardar os resultados de novos estudos, preferencialmente com casuística estratificada para o risco de MSC, para a decisão de inclusão dessa modalidade terapêutica em nossas diretrizes.

Recomendações para implante de Ressincronizador Cardíaco

Classe I

1. Pacientes com FE \leq 35%, ritmo sinusal, IC com CF III ou IV, apesar de tratamento farmacológico otimizado e com QRS > 150ms (NE A)
2. Pacientes com FE \leq 35%, ritmo sinusal, IC com CF III ou IV, apesar de tratamento farmacológico otimizado, com QRS de 120 a 150ms e comprovação de dissincronismo por método de imagem - (NE A).

Classe IIa

1. Pacientes com IC em CF III ou IV, sob tratamento medicamentoso otimizado, com FE \leq 35%, dependentes de marcapasso convencional, quando a duração do QRS for superior a 150ms ou quando houver dissincronismo documentado por método de imagem (NE B).
2. Pacientes com FE \leq 35%, com FA permanente, IC com CF III ou IV, apesar de tratamento farmacológico otimizado e com QRS > 150ms (NE C).
3. Pacientes com FE \leq 35%, FA permanente, IC com CF III ou IV apesar de tratamento farmacológico otimizado e com QRS de 120 a 150ms com comprovação de dissincronismo por método de imagem (NE C).

TABELA 2
CARACTERÍSTICAS DOS PRINCIPAIS ENSAIOS CLÍNICOS SOBRE TRC

| ESTUDO | CRITÉRIOS | GRUPOS | DESFECHOS | N |
|----------------------------------|---|--|---|------|
| MIRACLE ¹⁹⁸ | CF III/IVdVE >55m FE <35% QRS \geq 130 | Randomizado Biventricular x não | Qol, CF, teste 6 min | 532 |
| PATH-CH ¹⁹⁴ | CF II - IV QRS \geq 120 | Biventricular x não, com crossover-crônico P pulso - biventricular x não- teste agudo | P. pulso aórtico-agudo Qol, CF, teste 6 min- crônico | 27 |
| MUSTIC ¹⁹⁹ | CF III QRS \geq 150 FE < 35% DdVE > 60 Teste 6 min < 450 m | Biventricular x não, com crossover | Qol, CF, teste 6 min Hospitalizações VO2 max | 67 |
| InSync III ²⁰⁰ | CF III/IV QRS \geq 130 FE < 35% DdVE > 60 | Biventricular com intervalo VV ótimo x não, com crossover | Qol, CF, teste 6 min | 264 |
| Contak-CD ²⁰¹ | CF III/IV QRS \geq 130 FE < 35% DdVE > 60 | Biventricular com intervalo VV ótimo x não com crossover | Qol, CF, teste 6 min | 581 |
| COMPANION ¹¹⁹ | CF III/IV QRS \geq 130 FE < 35% DdVE > 60 | Tratamento medicamentoso ótimo (TMO) x TMO + biventricular x TMO + biventricular + CDI | Mortalidade combinada com internação por IC descompensada ou utilização de droga vasoativa | 1520 |
| CARE-HF ¹⁹⁷ | CF III/IVQRS \geq 150 ou > 120 com Eco FE \leq 35% DdVE \geq 60 | Biventricular x não, com crossover | Mortalidade, Qol, variáveis Eco, avaliação neuro-humoral | 813 |

Classe IIb

1. Pacientes com FE \leq 35%, ritmo sinusal, IC com CF III ou IV apesar de tratamento farmacológico otimizado e com QRS $<$ 120ms com comprovação de dissincronismo por método de imagem (*NE C*).
2. Pacientes com indicação de marcapasso quan-

do a estimulação ventricular é imprescindível, FE \leq 35% e IC CF III ou IV (*NE C*).

Classe III

1. Pacientes com cardiomiopatia dilatada e IC sob tratamento farmacológico não otimizado ou com boa resposta terapêutica, independentemente da presença de distúrbio de condução (*NE A*).

Relampa 78024-456

Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas - Sobrac/SBC e Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial - *Deca*/SBCCV. Brazilian references of Implantable Electronic Cardiac Devices (DCEI) - Part III. Relampa 2008; 21(3): 189-203.

ABSTRACT: There is little knowledge about the use of cardiac stimulation in special situations (heart failure, malignant arrhythmias) because of its recent diffusion in the multi-site stimulation in dilated cardiomyopathies and in the prevention of sudden death by tachyarrhythmias. The proposal for references of its use is fundamentally important as evidences of its positive impacts in the survival and in the life quality of patients with severe clinical history are piling up in the literature. The stimulation with implantable cardioverter- defibrillator (ICD) and cardiac resynchronizer (CR) demands more knowledge about the patients from the specialist, which involves details of their clinical history and additional exams. The use of sophisticated implantable devices involves financial costs that impacts in the health system. Its precise indication and the adequate adjustment of its parameters in the post-operative can set aside the competent professionals of today, when the generalist medicine prevails.

DESCRIPTORS: implantable cardioverter-defibrillator, cardiac resynchronizer, sudden death, tachyarrhythmias, heart failure.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 110 Manolio TA, Furberg CD Epidemiology of sudden cardiac death. *In:* Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN, eds. Sudden Cardiac Death: Prevalence, Mechanisms, and Approaches to Diagnosis and Management. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1994: 3-20.
- 111 Hallstrom AP, Eisenberg MS, Berner L. The persistence of ventricular fibrillation and its implication for evaluating EMS. *Emerg Health Serv Q* 1983; 1: 41-47.
- 112 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-883.
- 113 Greenberg H, Case RB, Moss AJ, et al. Analysis of mortality events in the multicenter automatic defibrillator implantation trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1459-1465.
- 114 Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-237.
- 115 Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-2488.
- 116 Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-1890.
- 117 Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Méd* 2004; 350:2151-2158.
- 118 Strickberger SA, Hummel JD BartlettTG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1707-1712.
- 119 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-Resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150
- 120 Myerburg RJ, Kessler KM, Estes D, et al. Long-term survival after prehospital cardiac arrest: analysis of outcome during an 8 year study. *Circulation* 1984; 70:70:538-46.

- 121 Furukawa T, Rozanski JJ, Nogami A, Morae K, Gosselin AJ, Lister JW. Time-dependent risk of and predictors for cardiac arrest with chronic coronary artery disease. *Circulation* 1989;80:599-608.
- 122 Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;16:1374-450.
- 123 The CASCADE Investigators: Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (The CASCADE Study). *Am J Cardiol* 1993;72:280-86.
- 124 The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillator (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
- 125 Domanski MJ, Sanjeev S, Epstein AE, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1090-5.
- 126 Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-32.
- 127 Sheldon R, Connolly S, Krahn A, et al. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2000;101:1638-40.
- 128 Bokhari F, Newman D, Greene M, et al. Long-term comparison of the implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone. *Circulation* 2004;110: 112-116.
- 129 Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel P. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg. *Circulation* 2000;102:748-54.
- 130 Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;21: 2071-78.
- 131 Lau EW, Griffith MJ, Pathmanathan RK, et al. The Midlands Trial of Empirical Amiodarone versus Electrophysiology-guided Interventions and Implantable Cardioverter-defibrillators (MAVERIC): a multicenter prospective randomised clinical trial on the secondary prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2004; 6:257-266.
- 132 Larsen G, Hallstrom A, McAnulty J, et al. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator versus antiarrhythmic drugs in survivors of serious ventricular tachyarrhythmias. Results of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) economic analysis substudy. *Circulation* 2002;105:2049-57.
- 133 Klein G, Robin SR, Gent M, et al. Effect of clinical risk stratification on cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2001;104:1622-26.
- 134 Leenhardt A, Lucet V, Denjoy, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512-1519
- 135 Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196-200
- 136 Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor gene (RyR2) gene in the familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 485-490
- 137 Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1378-1384
- 138 Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002, 106: 69-74
- 139 Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The long QT syndrome. In: Zipes DJ, Jalife J, editors. *From Cell to Bedside*. 2000: 597-615.
- 140 Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. *Clin Pediatr (Bologna)* 1963; 45: 656-683.
- 141 Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Isr Med Assoc* 1964; 54: 103-106.
- 142 Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54: 59-68
- 143 Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17-23
- 144 Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803
- 145 Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-811
- 146 Abbot GW, Sesti F, Splawski I, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175-187
- 147 Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, et al. Mutations in the hminK gene cause QT syndrome and suppress IKs function. *Nat Genet* 1997; 17: 338-340
- 148 Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. Ca(V) 1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119: 19-31

- 149 Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634-639
- 150 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616-623
- 151 Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866-1874
- 152 Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396
- 153 Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101: 510-515
- 154 Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296
- 155 Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 105: 73-78.
- 156 Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999; 85: 803-809
- 157 Mok NS, Priori SG, Napolitano C, et al. A newly characterized SCN5A mutation underlying Brugada syndrome unmasked by hyperthermia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 407-411
- 158 Ortega-Carnicer J, Benezet J, Ceres F. Fever-induced ST-segment elevation and T-wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *Resuscitation* 2003; 57: 315-317
- 159 Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1731-173.
- 160 Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1853-1860
- 161 Mizusawa Y, Sakurada H, Nishizaki M, Hiraoka M. Effects of low-dose quinidine on ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada Syndrome: Low-dose Quinidine therapy as an Adjunctive treatment, *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 359-364
- 162 Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65: 1388-1394.
- 163 Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy (1). *N Engl J Med* 1987; 316: 780-789.
- 164 Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy (2). *N Engl J Med* 1987; 316: 844-852.
- 165 Spirito P, Bellone P. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72: S10-S12.
- 166 Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, et al. *Circulation* 1995; 92: 1680-1692
- 167 McKenna W. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Identification of the "high risk" patient. In Brugada P, Wellens HJJ: *Cardiac Arrhythmias: Where to go from here?* Mount Kisco, NY, Futura Pub Co, Inc, 1987.
- 168 Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, et al. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990. *Circulation* 1995; 92: 2488-2495.
- 169 Kyriakidis M, Triposkiadis F, Anastasakis A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in Greece: clinical course and outcome. *Chest* 1998; 114: 1091-1096.
- 170 Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology / European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-1713.
- 171 Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007; 298: 405-412.
- 172 Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Méd* 1995; 332: 1058-1064.
- 173 Redwood CS, Moolman-Smook JC, Watkins H. Properties of mutant contractile proteins that cause hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 20-36.
- 174 Roberts R, Sigwart U. New concepts in hypertrophic cardiomyopathies, part I. *Circulation* 2001; 104: 2113-2116.
- 175 Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, et al. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989;80: 1259-1268.
- 176 Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, et al. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992; 86: 730-740.
- 177 Behr ER, Elliot P, McKenna WJ. Role of invasive EP testing in the evaluation and management of hyper-

- trophic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 482-486.
- 178 Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 1298-1314.
- 179 Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1512-1520.
- 180 Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M, et al. Cardiac arrest and sudden death in competitive athletes with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 331-335
- 181 McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994; 71: 215-218
- 182 Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999; 71: 243-250
- 183 Peters S. Left ventricular impairment in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: what we can learn from angiography. *Cardiology* 1995; 86: 473-476
- 184 Peters S, Reil GH. Risk factors of cardiac arrest in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1995; 16: 77-80
- 185 Bauce B, Nava A, Rampazzo A, et al. Familial effort polymorphic ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy map to chromosome 1q42-43. *Am J Cardiol* 2000; 85: 573-579.
- 186 Marcus F, Towbin JA, Zareba W, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a multidisciplinary study: design, and protocol. *Circulation* 2003; 107: 2975-2978.
- 187 Jessup M, Brozena S, Review Article - Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
- 188 Bristow MR, Saxon LA, Botteron G, et al., for the COMPANION investigators. Cardiac resynchronization Therapy (CRT) reduces hospitalizations, and CRT + implantable defibrillator (CRT+D), reduces mortality in chronic heart failure: Results of the COMPANION trial. Retrieved August 29, 2003.
- 189 Bramlet DA, Morris KG, et al. Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation* 1983; 67:1059-65.
- 190 Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High Prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; 89:54-60.
- 191 Bax JJ, Molhoek SG, et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular asynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 94-7.
- 192 Shamin W, Francis DP, Coats AJS. Intraventricular conduction delay: a predictor of mortality in chronic heart failure? *Eur Heart J* 1989; 19:47.
- 193 Gottipaty VK, Krelis SP, et al. For the VEST investigators. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:145^a.
- 194 Auricchio A, Stelbrink C, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design and end-points of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999; 83:130-5D.
- 195 Thompson C, Tsiperfal A. Why does the QRS morphology of paced beat change in patients with biventricular cardiac pacing systems? *Prog Cardiovasc Nurs* 2002; 17:101-103.
- 196 Alonso C, Leclercq C, Victor F, et al. Electrocardiographic predictive factors of long term clinical improvement with multi-site biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84:1417-21.
- 197 Cleland JGF, Daubert JC, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Méd* 2005; 352(15): 1539-49.
- 198 Abraham WT, Fisher WG, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-53.
- 199 Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.
- 200 Gras D, Leclercq C, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur Heart J Failure* 2002; 4:311-20.
- 201 Thackray S, Coletta A, et al. Clinical trial update: Highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. *Eur Heart J Failure* 2001; 3:491-4.
- 202 Freemantle N, Tharmanathan P, et al. Cardiac resynchronization for patients with heart failure due to a left ventricular systolic dysfunction - a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Failure* 2006; 8:433-40.
- 203 Leclercq C, walker S, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J Failure* 2002; 23: 1780-7.
- 204 Leclercq C, Cazeau S, et al. Upgrading from right ventricular pacing to biventricular pacing in previously paced patients with advanced heart failure: a randomized controlled study (The RD-CHF trial) -

- abstract. European Society of Cardiology Congress. Vienna. Áustria 3 september 2003.
- 205 Higgins SL, Hummel JD, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1454-9.
- 206 Martinelli M, Costa R, Siqueira SF, Ramires JA. COMBAT – conventional versus multisite pacing for bradyarrhythmia therapy: rationale of a prospective randomized multicenter study. *The European Journal of Heart Failure* 7 (2005) 219-224.
- 207 Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Föhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1946-8.
- 208 Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y, Blanc JJ. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace* (2004) 6, 438 e 443
- 209 Horwich T, Foster E, Marco T, Tseng Z, Saxon L. Effects of Resynchronization Therapy on Cardiac Function in Pacemaker Patients “Upgraded” to Biventricular Devices. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 1284-1289.
- 210 Leon RA, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Andrew L. Smith AL, Langberg JJ, DeLurgio DB, MD. Cardiac Resynchronization in Patients With Congestive Heart Failure and Chronic Atrial Fibrillation Effect of Upgrading to Biventricular Pacing After Chronic Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1258-63.